

Исследования по эпидемическому гриппу, включая клинические и лабораторные исследования

Медицинский факультет Университета Питтсбурга

PUBLICATIONS FROM
THE UNIVERSITY OF PITTSBURGH
SCHOOL OF MEDICINE



Studies on Epidemic Influenza

COMPRISING

CLINICAL AND LABORATORY
INVESTIGATIONS

BY

MEMBERS OF THE FACULTY
OF THE
SCHOOL OF MEDICINE

UNIVERSITY OF PITTSBURGH

1919

СОДЕРЖАНИЕ

Исследования эпидемического гриппа ВКЛЮЧАЮЩИЕ клинические и лабораторные исследования

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ

ИСТОРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИППА

Эпидемия 1918 года в крупных городах

Эпидемия в университетах и колледжах

Эпидемия 1918 года в Питтсбурге

Случаи эпидемии в учреждениях и городах западной Пенсильвании

Резюме

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ГРИППА, КАК ОН ПРОЯВИЛСЯ ВО ВРЕМЯ ЭПИДЕМИИ 1918–1919 ГОДОВ

Продромальная стадия и заразность

Продолжительность заболевания

Формы и разновидности гриппа

Грипп без поражения легких

Температура

Пульс и дыхание

Цианоз

Лейкопения

Астения

Грипп с поражением легких

Диагностика гриппозной пневмонии

Осложнения

Беременность

Последствия

Прогноз и смертность при гриппе

МОЧА И КРОВЬ ПРИ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ГРИППЕ

Гематология

Выводы

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА

Острый грипп

Пневмония

Осложнения

ПРОФИЛАКТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА С ОСОБЫМ УДЕЛЬНЫМ ВНИМАНИЕМ К ВАКЦИНАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ

ВВЕДЕНИЕ

История профилактической вакцинации в целом

Профилактическая вакцинация против гриппа

Попытка разработать специфическую профилактическую вакцину с использованием чистых штаммов Пфайфера

Вакцина автора

Метод стандартизации

Заключение

Попытка защиты от эпидемического гриппа с использованием смешанных вакцин

[Данные о профилактической ценности смешанных вакцин](#)

[Серия I. Случаи, когда вакцинация была завершена до появления эпидемии](#)

[Серия II. Случаи, в которых можно сравнить относительную частоту заболеваемости в вакцинированной и невакцинированной группах после завершения вакцинации](#)

[Серия III. Случаи, когда вакцинация была начата после появления эпидемии и когда доступны только сравнения общих цифр](#)

[Попытка предотвратить пневмонию как осложнение гриппа с помощью липовакцины](#)

[Резюме](#)

[Выводы](#)

[Часть II. Общие профилактические меры](#)

[Предлагаемые методы прерывания каналов передачи инфекции](#)

[Частичная изоляция с помощью системы кабинок](#)

[Использование лицевой маски](#)

[Общие распоряжения о закрытии](#)

[Закрытие школ](#)

[Закрытие общественных танцевальных залов](#)

[Регулирование общественных заведений общественного питания](#)

[Регулирование дорожного движения](#)

[Обеспечение соблюдения постановлений о запрете плеванья](#)

[Повышение естественной сопротивляемости организма за счет укрепления здоровья](#)

[Общие меры](#)

[Управление здравоохранением](#)

[Желательные законы](#)

[Просвещение населения](#)

[Резюме](#)

[БИБЛИОГРАФИЯ](#)

[ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКО-ХИМИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ ЭПИДЕМИИЧЕСКОМ ГРИППЕ](#)

[Результаты Циркуляция](#)

[Дыхание](#)

[Кровь](#)

[Комментарий](#)

[БАКТЕРИОЛОГИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА С ОБСУЖДЕНИЕМ В. INFLUENZÆ КАК ПРИЧИНЫ ЭТОГО И ДРУГИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ](#)

[Введение](#)

[Общие методы исследования](#)

[Исследуемый материал](#)

[Методика](#)

[Результаты автора](#)

[Прямые мазки из мазков из носоглотки](#)

[Гемофильные бактерии](#)

[Среда для роста В. Influenzæ](#)

[В. Influenzæ как патогенная бактерия](#)

[Инфекции дыхательных путей](#)

[Результаты других исследований во время недавней пандемии](#)

[Хронические инфекции](#)

[Инфекции плевры](#)

[Пазухи головы](#)

[Глаз и ухо](#)

[Менинги](#)

[Поражение кровотока](#)

[Эндокардит](#)

[Иммунитет — фагоцитоз](#)

[Агглютинация](#)

[Связывание комплемента](#)

[Анафилаксия](#)

[Эксперименты на человеке](#)

[Выводы](#)

[БИБЛИОГРАФИЯ](#)

[ПАТОЛОГИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА](#)

[Материалы](#)

[Общие внешние особенности](#)

[Мышцы](#)

[Верхние дыхательные пути](#)

[Бронхи](#)

[Легкие — ранняя стадия](#)

[Легкие — вторая стадия](#)

[Легкое — стадия разрешения](#)

[Плевра](#)

[Сердце](#)

[Артерии](#)

[Лимфатические сосуды легких и средостения](#)

[Внутренние органы брюшной полости](#)

[НАБЛЮДЕНИЯ ПО ПАТОЛОГИИ ВОСЕМНАДЦАТИ СЛУЧАЕВ ГРИППА](#)

[Резюме](#)

[БИБЛИОГРАФИЯ](#)

[ПОЛОЖЕНИЯ](#)

[ПРИМЕЧАНИЯ ПЕРЕПИСЧИКА](#)

[ПОЛНАЯ ЛИЦЕНЗИЯ ПРОЕКТА ГУТЕНБЕРГ](#)

Электронная книга проекта «Гутенберг» « Исследования эпидемического гриппа: включая клинические и лабораторные исследования

Эта электронная книга предназначена для бесплатного использования в любой точке США и большинства других стран мира практически без каких-либо ограничений. Вы можете копировать, передавать или повторно использовать ее в соответствии с условиями лицензии проекта «Гутенберг», включенной в эту электронную книгу или доступной онлайн по [адресу www.gutenberg.org](http://www.gutenberg.org). Если вы не проживаете в США, перед использованием этой электронной книги вам необходимо ознакомиться с законодательством страны, в которой вы проживаете.

Название: Исследования эпидемического гриппа: включая клинические и лабораторные исследования

Автор: Медицинский факультет Университета Питтсбурга

Дата выпуска: 1 декабря 2019 г. [электронная книга № 60822]
Последнее обновление: 17 октября 2024 г.

Язык: английский

Благодарности: Подготовлено Ричардом Тонсингом и командой онлайн-корректоров <http://www.pgdp.net> (Этот файл был подготовлен на основе изображений, любезно предоставленных The Internet Archive)

*** НАЧАЛО ЭЛЕКТРОННОЙ КНИГИ ПРОЕКТА ГУТЕНБЕРГ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЭПИДЕМИИ ГРИППА: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ***

Примечание транскрибатора:

Изображение на обложке было создано транскриптором и находится в общественном достоянии.

ПУБЛИКАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА УНИВЕРСИТЕТА
ПИТТСБУРГА



Исследования по эпидемическому гриппу,
ВКЛЮЧАЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

ЧЛЕНАМИ ФАКУЛЬТЕТА МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

УНИВЕРСИТЕТА ПИТТСБУРГА

1919

СОДЕРЖАНИЕ

	Страница
История и эпидемиология эпидемического гриппа	9–33
Джеймс И. Джонстон, доктор медицины, член Американской коллегии врачей (F.A.C.P.), доцент кафедры медицины.	
Клиническое описание гриппа, как он проявился во время эпидемии 1918–19 годов	35–63
Дж. А. Личти, доктор медицинских наук, доцент кафедры медицины.	
Моча и кровь при эпидемии гриппа	65–79
П. И. Зидик, доктор медицины, демонстратор медицины.	
Лечение гриппа	81–95
В. В. Г. Маклахлан, доктор медицины, С.М., доцент кафедры медицины.	
Профилактика эпидемического гриппа с особым упором на вакцинную профилактику	97–153
С. Р. Хейторн, доктор медицины, директор исследовательских лабораторий Singer Memorial.	
Физиологические и физико-химические наблюдения при эпидемическом гриппе	155–160
К. К. Гатри, доктор медицинских наук, профессор физиологии.	
Бактериология эпидемического гриппа с обсуждением В. Influenzae как причины этого и других инфекционных процессов	161–205
У. Л. Холман, бакалавр искусств, доктор медицины, профессор бактериологии.	

Оскар Клотц, доктор медицины, С.М.,
профессор патологии.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий отчет основан на результатах ряда исследований, проведенных во время эпидемии гриппа в Питтсбурге. Эта эпидемия достигла Питтсбурга примерно в последнюю неделю сентября 1918 года и быстро распространилась по городу в первые дни октября. Питтсбург был предупрежден о ее приближении благодаря опыту Бостона, где эпидемия появилась в конце августа. В определенной степени предупреждение с востока позволило подготовиться к борьбе с ее разрушительными последствиями. Но даже несмотря на попытки защитить здоровье населения, эпидемия прогрессировала со всей своей яростью, быстро выбирая восприимчивых людей и приводя к высокой смертности.

На момент появления эпидемии в Питтсбурге было размещено два военных лагеря, в которых находилось около 7000 человек. Наши исследования были в основном связаны с распространением болезни среди этих людей. Солдаты в своих лагерях (на территории кампуса Питтсбургского университета и в Технологической школе Карнеги) были размещены в бараках, которые были построены незадолго до этого. Эти бараки состояли из больших спальных помещений, в которых люди свободно общались друг с другом. В них не было возможности полной изоляции, и такие условия проживания создавали благоприятную почву для распространения любой инфекционной болезни. Обычные санитарные условия для этих групп были обеспечены. Первые случаи признанной гриппа появились 2 октября. В этот день было обнаружено два человека с этой болезнью, которые были изолированы. На следующий день их число увеличилось до четырех, а на третий день — до восьми. Вскоре стало ясно, что число инфицированных растет так быстро, что необходимо принять конкретные меры по их изоляции и уходу. Это было сделано 4 октября, когда военные власти частично взяли под свой контроль больницу Элизабет Стил Маги, и палаты были быстро приспособлены для предстоящей эпидемии. За дальновидность в принятии адекватных мер по контролю и управлению мы всегда будем благодарны майору Э. В. Дюю. Его неустанная работа в первые дни эпидемии всегда будет помниться, и тот факт, что эпидемия была удержана в разумных пределах, был результатом его строгих карантинных правил и организации медицинских сил. Работая под его руководством, капитан Х. Х. Хендершотт взял на себя управление больницей и оказал наиболее эффективную помощь. Вместимость больницы вскоре была перегружена, так что из обычного учреждения на 150 коек она на шестой день после преобразования в больницу скорой помощи принимала более 300 случаев гриппа. Эта больница сама по себе не могла принять всех заболевших, и для них пришлось организовать места в некоторых муниципальных учреждениях. 5 октября 1918 года медицинский факультет Питтсбургского университета взял на себя обязанность предоставить лабораторные помещения для военного госпиталя. Сначала предполагалось оборудовать только те лабораторные отделения, которые считались необходимыми для клинического ухода за пациентами в палатах. Однако, поскольку эпидемия гриппа с угрожающей быстротой распространялась по всему городу, было сочтено целесообразным закрыть медицинский факультет и предоставить в распоряжение военного госпиталя « » все лабораторные помещения, которые могли бы каким-либо

образом пригодиться для лечения и изучения пациентов с гриппом. Это позволило создать отделения патологии, бактериологии, физиологии, физиологической химии и клинической микроскопии. В исследованиях, проводившихся здесь, принимали участие следующие специалисты: д-р Оскар Клотц, директор лабораторий; физиология, д-р К. К. Гатри (руководитель), д-р А. Роде, д-р М. Ментен, г-жа К. К. Маклин, мисс С. Уэдделл и мисс М. Ли; бактериология, д-р В. Л. Холман (руководитель), мисс А. Тортон, мисс К. Прудент и мисс Р. Джексон; патология: д-р Оскар Клотц (руководитель), г-н А. Д. Фрост, г-н Дж. Л. Скотт и мисс А. Тоттен; клиническая микроскопия: мисс Р. Томпсон, г-н М. Маршалл и г-н Х. Мок; архивы: мисс Х. Терпин. Каждый из них проделал интенсивную работу в течение примерно пяти недель, когда эпидемия снова начала угасать и поступало мало новых случаев. Эти лаборатории прекратили свою работу в военном госпитале 9 ноября.

Клинические наблюдения, содержащиеся в этом отчете, были сделаны в больнице Мерси. Это учреждение выделило более 100 коек для лечения пациентов, которых не могли принять в военном госпитале. К сожалению, клинические наблюдения и лабораторные результаты, содержащиеся в этом отчете, были сделаны не на одних и тех же случаях. В связи с внезапным увеличением числа случаев, с которыми столкнулся медицинский персонал армии, им не удалось уделить подробное внимание клиническим исследованиям. Кроме того, в ходе эпидемии эти медицинские работники были переведены на новые должности, так что ни один из офицеров, недавно привлеченных к этой работе, не смог получить сводку клинических данных военного госпиталя. Однако нам повезло, что клинические исследования были проведены на группе случаев, аналогичной той, которая изучалась в лаборатории, и можно сказать, что их клинические данные о пациентах, находившихся в больнице Мерси, совпадают с данными, наблюдаемыми в других учреждениях. Исследования, проводимые во время такой эпидемии, были, естественно, интенсивными, и все работники различных отделений считают, что если бы им пришлось пережить еще одну такую эпидемию, они были бы гораздо лучше подготовлены к решению этой проблемы. В разгар таких исследований часто теряется драгоценное время на совершенствование методов и техники, и с сожалением приходится констатировать, что после завершения технической работы, когда эпидемия уже прошла, подходящего материала для исследования уже нет. В исследованиях в области бактериологии нам повезло, что некоторые технические трудности, связанные с изоляцией *B. influenzae*, были ранее решены. Возможно, это отчасти объясняет широкий успех, который доктор Холман имел в изоляции *B. influenzae* из стольких случаев. В других областях путь был менее проложен, и только в конце эпидемии были получены результаты исследования, которые, по-видимому, указывали на ценные направления.

Д-р С. Р. Хейторн, директор Singer Memorial Laboratory, в начале эпидемии заинтересовался защитой людей от инфекции. В некоторых кругах много говорилось об иммунитете, который можно было бы получить путем вакцинации, либо путем введения чистых вакцин *B. influenzae*, либо смешанных вакцин. Надеясь на некоторые результаты от использования таких вакцин, д-р Хейторн приступил к подготовке этих материалов. Ценность этой процедуры можно было оценить только по прошествии некоторого времени, когда эпидемия снова пошла на спад.

Клиническая работа в больнице Mersey Hospital велась под руководством доктора Дж. А. Лихти при содействии доктора В. В. Г. Маклахлана, доктора П. И. Зидика, доктора Ф. Кляйна и доктора В. Дж. Феттера. Благодаря тесному сотрудничеству членов этой группы удалось подвергнуть клинические выводы того или иного члена группы строгой проверке, так что зафиксированные наблюдения и выводы имеют большую ценность и в

меньшей степени окрашены личным элементом . Это имеет еще большую ценность, поскольку в связи с огромным объемом работы, который необходимо было выполнить в разгар эпидемии, зачастую один и тот же человек не мог уделить каждому случаю столько времени, сколько он хотел.

Мы очень благодарны доктору Огдену М. Эдвардсу, декану медицинского факультета, за предоставление помещений для проведения работы и за поддержку публикации отчетов.

ОСКАР КЛОТЦ.

Питтсбург, июнь 1919 г.

ИСТОРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИППА

ДЖЕЙМС И. ДЖОНСТОН, доктор медицины

История эпидемий гриппа с определенной достоверностью восходит к средневековью, с достаточной уверенностью — к началу христианской эры, а с предположительной достоверностью — даже к более раннему периоду. Помимо этого утверждения, ничего определенного нельзя сказать до первой эпидемии, о которой сообщил Шорт и которая упоминается в английских анналах за 1510 год. Эта первая достоверная запись содержит некоторые особенности, схожие с теми, которые наблюдаются в ходе нынешней эпидемии. В этой записи выделяются две или три поразительные вещи, а именно: наличие носового кровотечения, пневмонии и очень большой опасности для беременных женщин. Здесь впервые были тщательно изучены и постоянно обсуждались метеорологические условия. Еще одна впечатляющая деталь, о которой также сообщает Шорт, заключается в том, что в 1580 году болезнь продемонстрировала тенденцию к возвращению после периода затишья. На это обращается внимание, потому что эпидемия, хотя и была чрезвычайно распространенной в августе и сентябре, стала пандемией в октябре и ноябре. Еще одной особенностью было то, что в период между 1580 и 1658 годами часто регистрировались спорадические случаи этой болезни. В последний год еще одна эпидемия появилась в апреле. В 1657 и 1658 годах в Лондоне лето было очень теплым, зима наступила рано, было много снега, а весна была очень влажной.

Преобладающим мнением в то время, впервые высказанным Уиллисом, было то, что широко распространенная болезнь была вызвана влиянием погоды на кровообращение, отравлением крови пациентов, а «не порывами злокачественного воздуха». Болезнь распространилась в крупных городах, а осенью вновь повторилась в широких масштабах в деревнях и сельской местности. Сиденхэм в своем сообщении об эпидемии 1675 года подчеркнул влияние инфекции на беременных женщин и использовал термин «*tussis epidemica*» для обозначения этой болезни. Лето 1675 года было дождливым, а осень — переменчивой. По словам Атмуллера, грипп преобладал в Франции и Германии (). В Англии в 1676 году осень была приятной, но внезапно стала холодной и влажной. Грипп начался в Германии в сентябре после очень дождливого лета и начала осени. Молинье в своем описании эпидемии 1693 года в Дублине обратил внимание на одну особенность, очень поразительную для недавней пандемии, а именно на то, что пожилые люди в значительной степени избежали заражения. Это могло бы показаться несколько уникальной особенностью, если бы не сравнение этой эпидемии с нынешней. В 1729 году Морганьи и другие заявили, что во всей Европе зима 1728 года была очень суровой, весна была холодной, а лето и осень очень переменчивыми, в то время как январь и февраль того года были очень влажными. Хаксам в своих записях 1729 года, пятых по счету обширных записях в английских анналах, которые продолжались до 1733 года, заявил на основании своих исследований в Плимуте, что эпидемия 1733 года была чрезвычайно мягкой и, за исключением младенцев и туберкулезных стариков, смертность была очень низкой. Как и многие его предшественники, он уделял большое внимание погодным условиям того времени и представил подробное исследование по этому вопросу. Эпидемия 1732 года была одной из самых длительных и упорных, продлившись до 1737

года. Все авторы без колебаний называют причиной этой эпидемии очень частые колебания температуры, которые были характерны для этого периода. В связи с этой эпидемией Арбутнот также подчеркнул важность воздуха, объясняя распространенность и повсеместность заболевания густыми и частыми туманами. С ноября 1732 года по март 1733 года эта болезнь распространилась из Германии в Италию, а оттуда в Англию. Он обратил внимание на одну очень поразительную особенность, а именно на то, что люди в тюрьмах и больницах избежали этой болезни. Как мы знаем, в условиях, когда такие учреждения подвергаются профилактической карантинной изоляции, это не является уникальной особенностью нынешней эпидемии. Он, в отличие от предыдущих авторов, посвятил несколько страниц подробному и точному описанию приборов для метеорологических наблюдений и их результатам, которые были подробно опубликованы и охватывали весь период с июня 1732 года по июнь 1733 года с почти ежедневной регулярностью. Хаксам в 1737 году в своих записях впервые использовал термин «эпидемическая катаральная лихорадка» — название, которое впоследствии часто использовалось для описания этой болезни. Здесь впервые было обращено внимание на истощение, которое характеризовало выздоравливающих, и на его убеждение, что за болезнью часто следовала чахотка. Следующая эпидемия, произошедшая в 1742 и 1743 годах, также была описана Хаксхэмом, который отметил, что погода была очень суровой. По его описанию, эта болезнь распространилась по всей Европе, и термин «грипп», по-видимому, был впервые использован им в это время. В Англии случаи заболевания были легкими, но в Южной Европе — более тяжелыми. Уайт в своем отчете об эпидемии 1758 года был первым, кто не считал, что условия воздуха или времени года имели такое значение, какое им придавали предыдущие авторы, поскольку погодные условия во время распространения болезни были в целом мягкими и сухими. В Эдинбурге в это время не уцелел ни один из семи человек. Тем не менее, он не колебался высказать свое мнение, что болезнь не распространяется путем заражения от одного человека к другому. Стоит отметить еще одно его наблюдение: частые рецидивы возникали, когда пациенты слишком скоро после первой инфекции подвергались повторному воздействию, и такие рецидивы были гораздо более тяжелыми, чем первоначальная болезнь.

Эпидемия 1762 года вызвала мнение Бейкера, подчеркнувшее уже высказанное Уиттом мнение о том, что происхождение эпидемических заболеваний не связано с переменчивыми ветрами, ни с их природой или характером, как это фиксируется барометром. Эта эпидемия также охватила всю Европу и, по-видимому, началась после резких изменений холода и влажности. В 1766 году в Испании, Франции и других частях Европы эпидемия, по-видимому, началась после теплого лета, за которым последовала влажная и холодная осень. В 1767 году Хеберден зафиксировал свои наблюдения за этот период, но ничего нового не сообщил. В 1775 году болезнь началась в Германии летом после сухой и теплой весны и распространилась по всей Европе. Во время распространения болезни в 1775 году ведущим английским врачам был разослан вопросник, и в письмах от Фотергилла, сэра Джона Прингла, Хебердена, Рейнольдса и других, по-видимому, было выражено единодушное мнение о том, что погодные условия не имеют никакого отношения к распространению болезни, а причины и мотивы ее распространения неизвестны. После резких перепадов температуры в 1780 году болезнь появилась во Франции, а затем и во всем мире. Эпидемия 1782 года началась в России, 2 января в Санкт-Петербурге. Термометр показал перепад температуры в 40 градусов, и в тот же день 4000 человек заболели гриппом. В марте эпидемия достигла Кенигсбурга, в апреле — Копенгагена, в мае — Лондона, в июне и июле — Франции, в июле и августе — Италии, в августе и сентябре — Испании () и Португалии, а затем достигла Америки. Эдвард Грей, впервые написавший об эпидемии 1782 года, решительно высказал свое мнение о заразности болезни и заявил то, что мы знаем сейчас — что для заражения

необходим тесный контакт. Ему также приписывается впервые высказанное им мнение о том, что при этой болезни существует вероятность наличия носителей. В это время доктор Гамильтон в опубликованном письме протестовал против кровопускания при гриппе, практики, которая долгое время была широко распространена, а Хогарт обратил внимание на тот факт, что болезнь сначала начиналась в городах и деревнях и что ее приносили в эти места посетители извне.

Первым американским автором, писавшим на эту тему, был Ноа Уэбстер в 1647 и 1655 годах. За ним последовал Уоррен, писавший об эпидемии 1789 и 1790 годов, как раз за 100 лет до последней и самой сильной эпидемии, предшествовавшей нынешней. Раш и Дрейк также сообщали об этой эпидемии. Во время этой эпидемии, которая свирепствовала в Америке с сентября по декабрь 1789 года и вновь появилась весной 1790 года, президент Вашингтон перенес очень тяжелый приступ. Годом ранее, в 1788 году, когда эпидемия свирепствовала за рубежом, летняя температура в Париже была очень изменчивой, колебания в 8, 10 и 12 градусов происходили в разные дни. La Grippe преобладала все время. Такие же колебания наблюдались и в Вене. В конце 1799 года эпидемия поразила Россию, последовав за очень пасмурной и туманной погодой, и была распространена в Литве в январе 1800 года и в Польше в феврале.

Следующая большая эпидемия произошла в 1802 и 1803 годах, была очень распространенной, началась во Франции и совпала с холодной и влажной осенью, последовавшей за очень засушливым летом. В Англии она длилась шесть месяцев. Многие школы, тюрьмы, приюты и рабочие дома, хотя и находились в районе, охваченном этой чумой, сначала избежали заражения. Как упоминалось ранее, эта поразительная особенность не была столь уникальной в последующих эпидемиях. Одной из особенностей, которая была замечена и широко обсуждалась, было то, что в других частях страны, по-видимому, возникали эндемические очаги. В то время также было распространено убеждение, что за болезнью следует туберкулез. Еще одно наблюдение, которое было точным, долговечным и признается сегодня, заключалось в том, что ни одна семья *не* заражалась *массово*, а всегда сначала возникал один отдельный случай, за которым следовало общее заражение остальных. В то время все еще придерживались раннего кровопускания (). Французы говорили о семи разновидностях болезни, но в этой классификации можно увидеть лишь акцент на определенных отдельных симптомах этой болезни со сложной симптоматикой. Говорят, что во время этой эпидемии пневмония встречалась очень редко. Болезнь была особенно смертельной для беременных женщин, а пациенты, страдающие туберкулезом легких, быстро умирали от гриппа.

Бернс, писавший об эпидемии 1831 года, упомянул, что в 1810 году болезнь была очень распространена в Китае и Маниле, а также подчеркнул упоминаемый во многих работах факт, что в то же время среди животных царили определенные эпидемии, заявив, что в 1831 году эти болезни носили холерический характер. Эта эпидемия началась в 1830 году на Востоке, достигла Парижа летом 1831 года, вновь появилась в Европе в 1833 году, следуя тому же маршруту, что и холера в 1832 году. В связи с эпидемией 1833 года Хингстон также уделил большое внимание тому факту, что часто страдали лошади. Эти особенности, упомянутые Бернсом и Хингстоном, часто цитируются авторами, и такие наблюдения, по-видимому, были широко приняты.

Одна из величайших эпидемий гриппа началась в 1836 году и продолжалась до 1837 года, и в то время ее называли эпидемическим катаром. Она началась в Англии в январе, распространилась на Францию, и все время, пока она была в Париже, шли непрерывные пронизывающие дожди с холодом и влажностью. 20 февраля 1837 года в Монпелье температура понизилась с 12–15 градусов выше нуля до 2–3 градусов ниже нуля, и именно тогда внезапно появился грипп. В ответ на циркулярное письмо, разосланное

Советом Провинциальной медицинской ассоциации Англии, содержащее 18 вопросов, преобладали следующие мнения. Болезнь была наиболее распространена с сентября по февраль; было признано широкое распространение эпидемии во всех частях королевства — приступы не зависели от возраста, пола или темперамента; у детей болезнь протекала в более легкой форме, а пожилые люди страдали от нее больше всего. Кроме того, болезнь была широко распространена во всех районах; смертность составляла 1 из 50, пожилой возраст предрасполагал к летальному исходу, а продолжительность болезни занимала два периода, один заканчивался через 4 или 5 дней, а другой — через 5–14 дней. Также часто наблюдались рецидивы; люди, работающие на открытом воздухе, не были более подвержены заболеванию, чем другие; не было доказательств передачи заболевания от одного человека другому, а грипп усугублял существующую пневмонию или туберкулез легких. И, наконец, предыдущие приступы гриппа не давали защиты; симптомы были одинаковыми; наиболее распространенными из необычных симптомов были менингит, воспаление легких и обморок, и, помимо обычного ухода и лечения, общее кровопускание не одобрялось. В это время также были приведены свидетельства хорошей погоды и благоприятных теллурических условий. Те же симптомы и осложнения, особенно со стороны легких, возникали независимо от сезона, цивилизации или места. Считалось и утверждалось, что чума, описанная Гомером, вероятно, была гриппом. Здесь впервые обращается внимание на момент, заслуживающий внимания — связь других эпидемий с гриппом, предшествующих, следующих или сменяющих его. Нельзя полностью игнорировать возможность того, что такая связь может иметь место и в случае нынешней пандемии. Например, уже поступают сообщения о распространении холеры за рубежом после недавней вспышки гриппа. В тот период, как будто предвосхищая бактериологию, один автор объяснил эпидемию в статье под названием «Пыль регулярных ветров», а Гроувс (1850) написал статью «Исследование эпидемий, или Живые микробы как источник болезней».

В 1846 и 1847 годах небольшая эпидемия произошла в Лондоне, Париже, Нанси и Женеве. Во Франции в последнюю неделю 1857 года и в январе и феврале 1858 года произошла легкая эпидемия. В этот период частые морозы сменялись мягкой погодой, туманной и влажной. Среди многочисленных небольших эпидемий в период с 1837 по 1889 год одна произошла на европейском континенте в 1860 году, но ничего ценного или интересного не было отмечено. В марте в Париже, после значительных и резких перепадов температуры, с 1870 по 1875 год произошла серия эпидемий. Они не имели большого значения. Некоторые считали, что причиной вспышек были изменения атмосферных условий. Большое значение придавалось быстрым переходам от жары к холоду или от холода к жаре. Вероятно, важную роль играли и другие неопределенные изменения условий.

В недавней статье, опубликованной Лоем МакАфи (J. A. M. A., 1917, 72, 445), он обсуждал путаницу, которая существовала между диагнозом цереброспинального менингита и эпидемического гриппа в 1863 году. Некоторые считали, что это одно и то же, то есть одно и то же заболевание различной степени тяжести. В то время среди клиницистов существовало большое разнообразие мнений, и Американская медицинская ассоциация назначила комитет для проведения расследования. МакАфи цитирует из «Медицинской и хирургической истории войны за независимость», что в 1861 и 1862 годах среди войск существовала эпидемия, называемая эпидемическим катаром, которая впоследствии была переименована в острый бронхит. В сентябре 1861 года в одном из полков более двух недель бушевала эпидемия гриппа, и в другом лагере в то же время была похожая эпидемия. Утверждается, что в целом было зарегистрировано 168 715 случаев среди белых войск с летальностью 650 человек и 22 648 случаев среди негров с

летальностью 255 человек, что составляет соответственно около 4 на тысячу и более 11 на тысячу.

Следующая крупная эпидемия, и последняя до настоящего времени, произошла в 1889 и 1892 годах и носила пандемический характер. В этот период уровень смертности в городах был ниже, чем в сельской местности. Вероятно, это было связано с тем, что наибольшая смертность наблюдалась среди детей и пожилых людей, а пожилые люди, как правило, оставались в сельской местности, что объясняет данное наблюдение. Наибольшее число смертей было среди мужчин, что, как полагают, было связано с воздействием внешних факторов и усталостью от работы. Сообщается, что в этот период заболели 40 % населения мира. Ежегодное или сезонное повторение, как показано в этой пандемии, имело место и в других эпидемиях. Во время великой пандемии 1889 и 1890 годов, через пять десятилетий после последней значительной эпидемии, было заявлено, что медицинская профессия столкнулась с новой болезнью, о которой она знала из истории медицины, поэтому и в наше время немногие врачи сначала признали повторное появление гриппа. Эта эпидемия 1889 года широко освещена в литературе и тщательно изучена многими наблюдателями. Одна важная особенность была подчеркнута Лейхтенштерном, которая, хотя и была признана профессионалами после того, как последняя эпидемия была полностью описана и зафиксирована, не оценивается профессионалами во время нынешней эпидемии, а именно: в то время как вскоре после последней эпидемии в различных частях страны наблюдались небольшие вспышки инфекции, те заболевания, которые мы ошибочно называем гриппом или инфлюэнцей, обычно возникающие весной и осенью, никак не связаны с заболеванием, о котором мы говорим, и которое возникает с довольно большими интервалами. Любые предположения относительно этих периодов, которые, как показывает история, довольно широко разнесены во времени, имеют очень слабое основание. Считается, что эта пандемия, как и многие предыдущие (), возникла в Азии, откуда распространилась по Европе, а затем по всему миру. Болезнь быстро распространилась по странам, поразив, вероятно, около 40 процентов населения мира, быстро исчезла через несколько недель, как полагали, не имела никакого отношения к погодным условиям, имела высокую заболеваемость, но низкую смертность и поражала людей всех возрастов и профессий. Нет сомнений, как утверждают некоторые, что развитие транспорта и путешествий было важным фактором быстрого и широкого распространения гриппа во время этой пандемии. Ход заболевания, начавшегося, как предполагается, в Азии, был полностью и подробно описан авторами после этого периода, но самая замечательная особенность эпидемиологии любого заболевания — это огромная скорость его распространения по всем странам. Это в 1889 году заставило многих видных врачей отвергнуть мнение о том, что грипп распространяется путем заражения, и вновь принять мнение, высказанное наблюдателями эпидемий в прежние века, что миазмы как патогенный агент были ответственны за его распространение; но любой, кто внимательно читает историю этой эпидемии и рассматривает ее в свете современной медицинской науки, должен почувствовать, что скорость распространения нигде не была выше, чем скорость самых быстрых средств транспорта. Эта очень важная тесная связь была продемонстрирована также в отношении способа распространения болезни: крупные города и торговые центры были затронуты раньше, меньшие и сельские районы — позже, железнодорожные города подвергались нападению чаще, чем изолированные деревни, и даже из тюрем, пенитенциарных учреждений и рабочих домов, где сразу же были приняты меры карантина, а также из отдаленных деревень, куда была занесена болезнь, можно было проследить зону заражения, распространяющуюся по стране. В это время был поднят один интересный вопрос, а именно, что в некоторых местах болезнь, по-видимому, распространялась скачкообразно, а в других — радиально, как указано выше.

Старая полемика о том, распространяется ли грипп радиально или так называемыми скачками, считается урегулированной консенсусом мнений о том, что он распространяется обоими способами. Мнение, высказанное в исследовании в это время о том, распространяется ли грипп быстрее, чем любая другая инфекционная болезнь, отражено в следующем заявлении: инфекция является явно вирулентной, микроорганизмы легко переносятся из своего первоначального места нахождения в слизистой оболочке при кашле, чихании и отхаркивании, большое количество людей, которые, несмотря на легкие симптомы, продолжали вести обычный образ жизни без каких-либо ограничений, вероятная долговечность организмов у выздоравливающих, короткий инкубационный период в два-три дня, восприимчивость людей всех возрастов и профессий, а также возможность переноса инфекции с товарами и даже на короткие расстояния по воздуху — все это является весомыми причинами для такого мнения. В настоящее время никто не принимает так называемую миазматическую природу инфекции. Имеется достаточно доказательств того, что в местности или даже семье обязательно должен быть один случай заболевания, хотя его часто могут не заметить, от которого и распространяется эпидемия. В период с 1889 по 1890 год продолжительность фактического эпидемического периода в разных местностях Европы составляла от четырех до шести недель. Впоследствии было показано, что это соответствует зарегистрированным отчетам из различных городов США. После этой пандемии в первой половине 1891 года произошло множество эпидемических вспышек в разных частях Америки, включая Новый Орлеан, Чикаго, Бостон, и одновременно в Англии. Странно, но в это время ни в Германии, ни во Франции таких эпидемий не было, хотя обе страны подвергались воздействию путешественников, особенно из Англии и Америки. В то время был поднят вопрос, были ли немцы, французы или другие континентальные народы более иммунными, чем американцы и англичане. Осенью 1891 года и всю зиму 1892 года болезнь широко распространилась как в Европе, так и в Северной Америке. В этих более поздних эпидемиях не было четкого направления распространения. Вероятно, они более четко подпадают под так называемое излучение из многочисленных сельских районов. Практически во всех случаях в местах возникновения в этих странах эпидемия развивалась и распространялась медленно, длилась месяцами и сопровождалась очень разной заболеваемостью и смертностью. Они не имели взрывных характеристик пандемии. Общее снижение заболеваемости в ходе более поздних эпидемий, уменьшение географического распространения болезни и едва различимый характер ее передачи, медленное развитие и распространение в течение нескольких месяцев, постоянное снижение частоты и интенсивности с момента ее начала в 1889 году объясняются предположительным последовательным снижением восприимчивости населения, возможно, в результате приобретенной иммунизации. Наблюдатели того времени, как и мы сами, могли бы поставить под сомнение это последнее утверждение.

Была отмечена одна примечательная особенность, связанная с временами года. В то время как великая пандемия 1889 и 1890 годов не имела определенной связи с временами года, эпидемии, следовавшие за ней в 1891 и 1892 годах, казалось, активизировались либо весной, либо осенью, оставаясь в состоянии покоя в летние месяцы. История предыдущих эпидемий также показывает, что почти все пандемии начинались в России в осенние, зимние и весенние месяцы. Так было в 10 из 1729–1889 крупных пандемий. Несомненно, именно поэтому многие историки прошлого были под впечатлением от сезонов и метеорологических условий. Заявление наблюдателей во время эпидемии о том, что грипп имеет две фазы, одну пандемическую, а другую эндемическую, и что каждая из них подчиняется разным эпидемиологическим правилам, кажется возможным. Вопрос, поднятый во время последней эпидемии, о распространении болезни в семьях, о заболевании на больших высотах и даже в море, как

мы знаем, не мешает признать ее распространение путем прямого заражения. Часто сообщается о конкретных примерах заражения семей или деревень вернувшимися из-за границы членами таких семей или гражданами, и даже появление болезни в изолированных местах часто отслеживалось и подтверждалось из определенного источника, не говоря уже о вопросе переносчиков и тех, кто, как предполагается, страдает другими заболеваниями.

Яркие примеры этой эпидемии показывают, что многие учреждения, часто изолированные от внешнего мира, были в значительной степени защищены от заболевания до тех пор, пока через слуг или посетителей болезнь не проникла в них. Это создало наиболее благоприятные условия для изучения проникновения, распространения и угасания заболевания. Наблюдения, сделанные в это время в отношении больниц, казалось, свидетельствовали о том, что некоторые учреждения были более или менее защищены, хотя и не были закрытыми, в то время как другие страдали с самого начала. Эти два типа проникновения в больницы трудно согласовать.

В ходе этой эпидемии большое внимание уделялось очень высокой заболеваемости и низкой смертности. Простой, неосложненный грипп в это время рассматривался как заболевание, редко опасное для жизни. Исследования показали, что после этого периода заболеваемость, по-видимому, снизилась. Как уже упоминалось ранее, почти все многочисленные пандемии в разное время зарождались в России и возникали в поздней осенью или зимними месяцами. Эта пандемия 1889 года и последующие серьезные эпидемии в Европе и Северной Америке в 1891 и 1892 годах происходили почти исключительно в холодную погоду, а лето оставалось свободным от них. В настоящее время, как и в конце той пандемии, общепринято считать, что атмосферные или теллурические условия не имели никакого отношения к распространению заболевания. На повторное возникновение эпидемий, следовавших за пандемиями, по-видимому, влиял сезон года. Наблюдатели той пандемии также признавали, что инфекция могла передаваться через товары и даже мух и здоровых людей.

Эпидемия 1918 года в крупных городах

В городе Бостоне за неделю, закончившуюся 28 августа, на военно-морской базе в Кортвеллс-Пир было зарегистрировано 50 случаев гриппа, а в течение следующих двух недель в военно-морских силах Первого военно-морского округа было зарегистрировано более 2000 случаев. Из них 5% развилась бронхопневмония со смертностью более 60%. Отсюда он, вероятно, распространился в Кэмп-Девенс, а оттуда быстро по всей стране. Вряд ли можно сомневаться, что он распространялся по линиям транспорта. До 9 ноября было зарегистрировано 3339 случаев среди гражданского населения Бостона. От гриппа умерло 3430 человек, предположительно от бронхопневмонии, хотя это и не было зарегистрировано как таковое. Число смертей от всех форм пневмонии составило 942, что в сумме дает 4372 смертельных случая с 7 сентября по 9 ноября. Это несоответствие — то есть больше смертей, чем зарегистрированных случаев гриппа — объясняется тем, что грипп был включен в список заболеваний, подлежащих обязательной регистрации, только 4 октября, то есть через целый месяц после появления эпидемии. Погодные условия в целом были благоприятными, и по сравнению с другими годами не было зафиксировано никаких отклонений от нормы. По заявлению Департамента здравоохранения этого города, после практически полного исчезновения гриппа в октябре, в ноябре наблюдалось небольшое возобновление заболеваемости, а в начале декабря — более выраженное возобновление, после чего число случаев заболевания

медленно, но неуклонно снижалось, и на данный момент — 21 декабря — число смертей от гриппа составляет около 20 в день.

В городе Нью-Йорке эпидемия впервые появилась 18 сентября. До 27 декабря включительно в Департамент здравоохранения было зарегистрировано 136 061 случай гриппа и 21 388 случаев пневмонии. С 18 сентября количество смертей, связанных с гриппом, согласно свидетельствам о смерти, поданным в Департамент здравоохранения, составило 11 725, а связанных с пневмонией — 11 601. Эпидемия достигла своего пика в течение недели с 19 октября, затем постепенно пошла на спад и практически закончилась 9 ноября. Хотя эпидемия считается закончившейся на эту дату, уровень смертности от гриппа и пневмонии по-прежнему значительно превышает норму. Никаких особых метеорологических явлений не отмечалось, за исключением того, что в этом городе в сентябре и октябре, когда эпидемия была в разгаре, стояла ясная и прекрасная погода.

22 июля в городе Филадельфия Департамент здравоохранения выпустил свой первый бюллетень о так называемом испанском гриппе, в котором объявил о возможном распространении этой болезни в Соединенных Штатах. 18 сентября было выпущено предупреждение об эпидемии, и Департамент здравоохранения () начал общественную кампанию против кашля, чихания и плеванья. 21 сентября Бюро здравоохранения включило грипп в список заболеваний, подлежащих обязательной регистрации. В это время власти заявили, что среди гражданского населения признана эпидемия гриппа, аналогичная той, что была обнаружена на военно-морских базах и в казармах; что значительная часть случаев сопровождается пневмонией; что пациенты должны быть изолированы, а обслуживающий персонал должен носить маски; что изоляция должна продолжаться в течение десяти дней после выздоровления, чтобы предотвратить распространение инфекции; что пациенты должны быть защищены от рецидива, а население должно быть предупреждено о необходимости избегать больших скоплений людей и людных мест, а также кашля, чихания и плеванья. 3 октября были закрыты церкви, бары и театры, похороны стали проводиться в частном порядке, а работники пищевой промышленности были обязаны защищать свои товары. Число случаев, зарегистрированных с 23 сентября по 8 ноября, составило 48 131, но, по приблизительным оценкам Бюро, число случаев, вероятно, составило 150 000. Общее число зарегистрированных смертей составило 7915 от гриппа и 4772 от пневмонии во всех ее формах, при этом предполагается, что смерти в этот период были вызваны гриппозной пневмонией. Погодные условия в это время были мягкими и хорошими.

Случаи заболевания гриппом начали регистрироваться в Кливленде 5 октября, и до 20 декабря было зарегистрировано 22 703 случая. Свидетельства о смерти только от гриппа составили 2497, а от пневмонии — 833. Эпидемия достигла своего пика в конце октября, и погода была описана как приятная осенняя. В течение недели с 26 октября эпидемия достигла своего пика, ослабла в неделе, закончившейся 23 ноября, затем снова усилилась, но в неделе, закончившейся 21 декабря, показала снижение.

Эпидемия впервые достигла Чикаго 21 сентября, и с этого дня она быстро распространялась по всему городу в течение 26 дней до 17 октября, когда достигла своего максимума как по количеству смертей от гриппа, так и от пневмонии. В этот день общее количество зарегистрированных смертей от гриппа и пневмонии составило 2395. С 21 сентября по 16 ноября было зарегистрировано 37 921 случай гриппа и 13 109 случаев пневмонии. 8 сентября на военно-морской учебной базе Великих озер, расположенной в 32 милях к северу от города, произошла массовая вспышка гриппа. Это произошло за 13 дней до вспышки в самом Чикаго. 21 сентября вспышка произошла в лагере Грант, расположенном в Рокфорде, в 92 милях к северо-западу от города. О вероятности того, что весной этого года в стране был распространен грипп в легкой и нераспознанной

форме, свидетельствует тот факт, что в Департамент здравоохранения Чикаго поступило множество сообщений о местных вспышках острых респираторных заболеваний. Они происходили особенно в больших офисных зданиях и на промышленных предприятиях. Общее число смертей от гриппа и пневмонии за 14 недель составило 51 915. Это указывает на то, что очень большое число случаев не было зарегистрировано в Бюро здравоохранения до момента смерти пациентов, либо же имело место большое число смертей от долевой пневмонии. Из этих цифр естественно складывается впечатление, что болезнь долгое время не распознавалась, что пневмония, вероятно, называлась долевой пневмонией, и что фактические цифры, собранные этим городом, а также другими, были сильно запутаны в начале эпидемии. Не исключено, что записи из многих армейских казарм и военно-морских баз можно рассматривать с той же точки зрения. Погодные условия в разгар эпидемии считались нормальными, погода была сухой. Недавно произошел всплеск гриппа, но его масштабы не были достаточными, чтобы назвать его эпидемией.

В городе Луисвилл, штат Кентукки, эпидемия началась 26 сентября, и по данным на 21 декабря общее число случаев заболевания составило 9445 (). Из этого числа 772 случая () закончились летальным исходом от пневмонии. Здесь не проводится различие между бронхопневмонией и долевой пневмонией, но на основании данных других городов на данный момент можно предположить, что это были случаи бронхопневмонии, развившейся после гриппа. Погода описывалась как прекрасная осенняя погода. Власти заявляют, что, хотя эпидемия все еще распространена, она в основном ограничивается детьми и быстро спадает.

Первый случай в городе Сент-Луис был зарегистрирован около 7 октября, и до 23 декабря в Бюро здравоохранения было зарегистрировано 31 531 случай. Они регистрировали 1920 смертей, причиной которых был грипп. До пика эпидемии погода была ясной и теплой, и было сделано заявление, что «не вдаваясь в подробности, мы считаем, что влажная, дождливая погода помогла сдержать распространение болезни». Комиссар по здравоохранению выразил мнение, что болезнь теперь пошла на спад.

Не удалось получить информацию о том, когда эпидемия впервые достигла города Новый Орлеан, но в течение октября и ноября было зарегистрировано 43 954 случая гриппа. Из этого числа 2188 человек умерли от гриппа в сочетании с пневмонией. В отчете о состоянии здоровья населения было указано, что в период с 1 января по 31 декабря было зарегистрировано 239 смертей, связанных с бронхопневмонией. Погода была мягкой, и 24 декабря было заявлено, что эпидемия пошла на спад.

В городе Миннеаполис первый случай заболевания был зарегистрирован 7 октября, но власти выразили мнение, что несколько случаев заболевания появились и до этой даты. До 21 декабря в Бюро здравоохранения было зарегистрировано 15 000 случаев заболевания, из которых 735 закончились летальным исходом из-за бронхопневмонии. В этом городе осень была поздней и дождливой, и до этого периода не было холодной погоды.

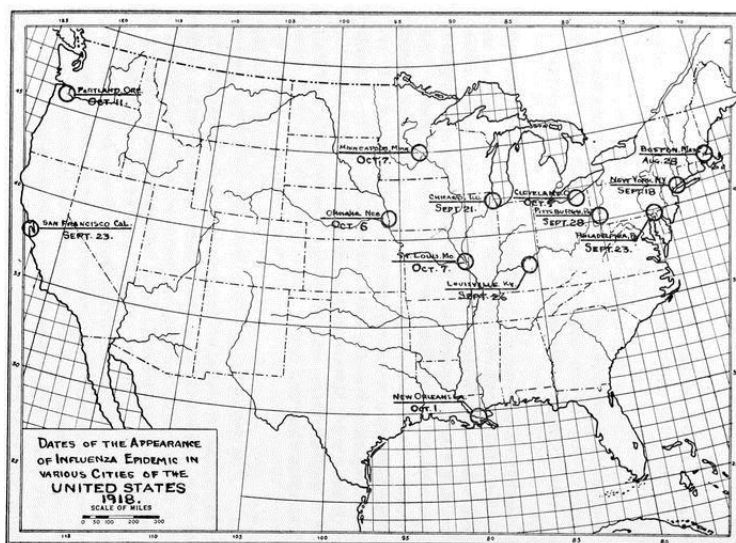
Согласно данным, полученным из города Сан-Франциско, эпидемия впервые появилась 23 сентября и в начале октября широко распространилась в этом городе. Было зарегистрировано две волны заболевания и 53 260 случаев. В разгар эпидемии за одну неделю было зарегистрировано более 2000 случаев заболевания; 188 человек умерли от гриппозной пневмонии. На следующей неделе, после введения обязательного ношения масок, которое поддерживали от 80 до 90 процентов населения, было заявлено, что число случаев заболевания сократилось примерно до 200. Было отмечено, что во время эпидемии погода в целом была очень хорошей.

Из города Портленд, штат Орегон, была получена следующая информация: эпидемия впервые появилась 11 октября, а вторая волна пришлась на конец года. Было зарегистрировано 8079 случаев заболевания, 658 смертей от гриппа и 250 от пневмонии. Погодные условия, по заявлению, были разнообразными, но медицинский работник полагал, что во время самой сильной волны погода была ясной и сухой, с восточным ветром. Он полагал, что снижение заболеваемости гриппом было замечено сразу после появления ветра чинук и теплого дождя. Аналогичные наблюдения были сделаны Кутантом в Маниле.

Сравнение погодных условий в 12 крупных городах, равномерно распределенных по территории США, изученных во время этой пандемии гриппа и сопоставленных с нормальными погодными условиями за многие годы, показывает: Бостон — ясная погода без отклонений от нормы; Нью-Йорк — ясная и приятная погода, без отклонений от нормы; Филадельфия — мягкая и ясная погода; Питтсбург — мягкая и облачная погода; Кливленд — приятная осенняя погода; Чикаго — нормальная и сухая погода; Луисвилл — прекрасная осенняя погода; Сент-Луис — ясная и теплая влажная погода, позже дождливая погода, по-видимому, помогла сдержать эпидемию; Новый Орлеан — мягкая погода; Миннеаполис — дождливая осень и отсутствие холодной погоды, что необычно для этого региона; Сан-Франциско — в целом ясная погода; Портленд, Орегон — ясная и сухая погода.

Эпидемия в университетах и колледжах

В колледже Брин-Мор в Пенсильвании, учебном заведении, посвященном высшему образованию женщин, расположенном в 10 милях от города Филадельфия, эпидемия произошла в начале учебного года — 1 октября. В то время в этом колледже училось 465 студентов. Было зарегистрировано 85 случаев гриппа, еще 25 человек заболели гриппом дома. Смертельных случаев от пневмонии не было. Погода была ясной и теплой, и с 29 ноября в колледже не было зарегистрировано ни одного нового случая заболевания, и только три или четыре студента заболели дома с того времени.



Даты появления эндемического гриппа в различных городах США

Число студентов в Смит-колледже, Нортгемптон, Массачусетс, составляло 2103 человека, и первый случай гриппа был зарегистрирован с прибытием студентов 18 сентября, а пик заболеваемости пришелся на 30 сентября. Все групповые собрания в помещениях были прекращены с 3 по 18 октября, и к 20 октября эпидемия закончилась. Повторная вспышка началась 15 ноября и продолжалась до 17 декабря. В ходе первой эпидемии было зарегистрировано 182 случая заболевания, а во время второй — 100. Только два человека умерли от гриппозной пневмонии. Во время роста эпидемии стояла дождливая погода, за которой последовала хорошая, ясная погода. Изменение погодных условий, по-видимому, не имело никакого значения. Вторая эпидемия все еще продолжалась, когда студенты уехали на каникулы.

В колледже Уэллсли, где училось 1593 студента, эпидемия впервые проявилась 18 сентября. До середины декабря было зарегистрировано 280 случаев заболевания. За шесть недель эпидемии было зарегистрировано 265 случаев заболевания и только один случай смерти от бронхопневмонии. В основном стояла ясная и солнечная погода, было только несколько пасмурных и дождливых дней. В этом колледже с сентября были зарегистрированы случаи заболевания, но эпидемия длилась только около шести недель.

В сообщении Колумбийского университета указано, что эпидемия началась в неделю, начавшуюся 22 сентября. На момент запроса данных о студенческом сообществе не было, но в студенческом армейском учебном корпусе из 2200 человек от 8 до 9 процентов заболели в период с 1 октября по 14 декабря. В этой армейской группе за этот период было зарегистрировано два случая смерти от гриппа и пневмонии (). Погодные условия в городе в это время считались нормальными для осени, то есть в основном ясными, с сильным ветром. Было высказано мнение, что эпидемия все еще продолжается и усиливается, и что повторная волна, по-видимому, более вирулентна и затронула детей города в большей степени, чем первая волна в начале осени.

На 1 октября в Гарварде было зарегистрировано 3193 студента. Первый случай гриппа был зарегистрирован 20 сентября. Было зарегистрировано 227 случаев гриппа, из них 46 случаев бронхопневмонии, пять из которых закончились летальным исходом. Эпидемия прошла двумя волнами: первая волна достигла пика в октябре, а вторая — в конце ноября. Погодные условия в обоих случаях не были суровыми или особенно неблагоприятными. Эпидемия в университете пошла на спад в основном из-за демобилизации Студенческого армейского учебного корпуса. В то время она все еще была распространена в Кембридже и Большом Бостоне.

В Йельском университете болезнь впервые появилась в больнице Нью-Хейвена 21 сентября. Во всех факультетах университета было зарегистрировано 2265 студентов. На 24 декабря было пролечено 1013 случаев. Число смертей от бронхопневмонии составило 249. В разгар эпидемии, который пришелся на третью неделю октября, преобладала типичная осенняя погода. По данным метеорологической службы, октябрь был необычайно ясным и сухим, с очень небольшим количеством осадков, большим количеством солнечных дней и довольно низкой влажностью.

Во время эпидемии в Принстоне в университете училось 1050 студентов, и первые случаи заболевания появились вскоре после начала учебного семестра 24 сентября. В качестве меры предосторожности каждый случай, даже подозрительный, направлялся в лазарет. Всего в университете было около 70 случаев заболевания и около 45 случаев в Школе военной авиации США. Только один член последней школы умер от пневмонии. Среди студентов университета смертей не было. В этой части страны погода была самой прекрасной всю осень, теплой и сухой, с очень небольшим количеством осадков с конца июля. На момент проведения расследования эпидемия исчезла, то есть примерно 21 декабря, осталось только два очень легких подозрительных случая. В городе Принстон, за

пределами университета, ситуация была гораздо более серьезной, чем в самом университете. Грипп появился в домах многих бедных людей из числа иммигрантов, так что нередко заражались сразу четыре или пять членов одной семьи. В одной семье из семи человек развилось пять тяжелых случаев пневмонии. Власти открыли больницу скорой помощи, где было пролечено 40 случаев пневмонии. Из них примерно половина умерла. На момент предоставления этого отчета эпидемия, по-видимому, исчезла.

Число студентов, зачисленных в Университет Вирджинии, составляло 957 человек. Первые случаи заболевания были зарегистрированы уже 24 сентября. Их число составило 290, трое умерли от бронхопневмонии. 15 декабря было сообщено, что эпидемия пошла на спад, но после этой даты появилось еще несколько случаев заболевания.

Эпидемия 1918 года в Питтсбурге

28 сентября в армейском госпитале № 24, расположенном в Хобокене, в нескольких милях от города Питтсбург, заболели два солдата (). Поскольку болезнь не была распознана, их перевели в госпиталь в Пойнт-Бриз, расположенный в пределах города. Через несколько дней выяснилось, что солдаты заболели гриппом, и, вероятно, от них эпидемия быстро распространилась среди солдат и курсантов, находившихся здесь.

С 28 сентября по 20 ноября среди солдат было зарегистрировано 1392 случая гриппа. Как инфекция попала к первым двум пациентам в Хобокене, неизвестно. Командование здесь состояло из студенческого армейского учебного корпуса Университета Питтсбурга и Технологического института Карнеги, автомехаников Университета Питтсбурга и отделения военного снабжения и интендантского ведомства, находящегося на отдельной службе. Численность этого командования составляла примерно 7000 человек. Первый случай заболевания был зарегистрирован 30 сентября, а диагноз был поставлен на следующий день. Начиная с 13 октября, всем солдатам этой группы были введены две дозы вакцины по 1 кубическому сантиметру, полученные от Департамента здравоохранения штата Нью-Йорк. В разгар эпидемии в нескольких больницах города одновременно находилось около 840 солдат-пациентов. В больницах использовались кабинки, а в казармах каждому солдату отводилось 50 квадратных футов площади. Солдаты спали поочередно, головой к ногам, с бумажными перегородками между ними, которые менялись ежедневно. В роте им было предписано полоскать горло и чистить зубы утром и вечером под наблюдением офицеров. На всей территории лагеря соблюдался строгий военный карантин, не разрешалось собираться в группы, занятия были приостановлены, разрешались только учения на открытом воздухе. По всему командованию было зарегистрировано 220 случаев пневмонии, 99 из которых закончились летальным исходом, средняя смертность составила 44 процента. Посуда кипятилась в больницах, а во всех столовых использовались санитарные посудомоечные машины. Помощники поваров и персонал были привиты вакциной от гриппа, что, по-видимому, дало хорошие результаты. Больница Magee на 375 коек находилась под строгим военным контролем. Когда она была заполнена, всех остальных лечили в гражданских больницах.

В городе Питтсбург болезнь была признана подлежащей обязательной регистрации только 5 октября. Однако один случай был зарегистрирован 1 октября, и было известно, что до этой даты в Питтсбурге было несколько единичных случаев. В течение октября, ноября и до 21 декабря было зарегистрировано 23 268 случаев гриппа, 1374 случая смерти от долевой пневмонии и 678 случаев смерти от бронхопневмонии. Мы не можем не считать, что большинство смертей, зарегистрированных в период эпидемии как долевая пневмония, были бронхопневмонией, связанной с гриппом. Среди гражданского

населения было хорошо известно, что истинная долевая пневмония встречается крайне редко и остается таковой до настоящего времени. Это особенно заметно, поскольку в это время года долевая пневмония обычно широко распространена в западной Пенсильвании. Этот район был особенно благоприятен мягкой осенью и зимой. 1 октября был зарегистрирован первый случай заболевания, 15 октября эпидемия достигла своего пика — в этот день было зарегистрировано 957 заболевших. С 16 по 28 октября среднее количество случаев заболевания составляло 600 в день; с 29 по 31 октября наблюдалось резкое снижение с 600 до 200 случаев в день. С 1 ноября по 21 декабря снижение было равномерным, и в последний день этого периода было зарегистрировано 58 случаев гриппа и 7 случаев пневмонии. Пик эпидемии пришелся на период с 15 по 29 октября. В период эпидемии в Питтсбурге, с 1 октября по 15 декабря, было зарегистрировано 62 дня с облачной или частично облачной погодой и только 14 дней с ясной погодой, хотя облачные дни казались распределенными и не составляли четких групп. Средняя температура в октябре составила 58 градусов при норме 54,9; в ноябре — 44 градуса при норме 42,9; в декабре — 41 градус при норме 34,7. Количество осадков в октябре составило 3,08, при норме 2,36; в ноябре — 1,79, при норме 2,55; в декабре — 3,50, при норме 2,73. Изучение этих метеорологических отчетов показывает, что эпидемия произошла в период аномально теплой, облачной и немного более влажной осени, чем обычно, но эти отклонения были относительно незначительными и далеко не столь явными. Путаница в диагностике между долевой пневмонией и бронхопневмонией, связанной с гриппом или следующей за ним, имела место как в отчетах о состоянии здоровья населения Питтсбурга, так и в других городах. Предположение, что почти все, если не все, случаи, зарегистрированные как пневмония различных типов, на самом деле были случаями гриппозной пневмонии, кажется оправданным.

Эпидемические случаи в учреждениях и городах западной Пенсильвании

В период пика эпидемии в Питтсбурге работала Западно-Пенсильванская школа для слепых. Эта школа расположена в центре образовательного центра и окружена казармами Студенческого армейского учебного корпуса Университета Питтсбурга и Технологического института Карнеги. Когда грипп был признан эпидемией в этом районе, лечащий врач этого учреждения рекомендовал ввести карантин для населения. Детям было запрещено принимать посетителей в зданиях, а также запрещены обычные поездки домой на выходные. Школа работала непрерывно с 24 сентября по 30 ноября. За это время в школе не было ни одного случая гриппа, и дети не заболели никакими инфекционными заболеваниями. 1 декабря ученики вернулись в школу после праздника Благодарения, и через неделю, 8 декабря, появился первый случай гриппа. В течение пяти дней после этого было зарегистрировано 15 случаев заболевания. Было решено закрыть школу, и все здоровые дети были отправлены домой. Учреждение оставалось закрытым до 1 января, после чего новых случаев заболевания не было зарегистрировано. Очень немногие из этих детей переболели гриппом дома, и был зарегистрирован только один случай смерти.

В достоверном отчете, впоследствии подтвержденном сотрудником здравоохранения, говорилось, что в Масонтауне, штат Пенсильвания, начало и ход эпидемии были очень впечатляющими. В городе был организован танцевальный вечер, и музыканты были привезены из соседних городов. Один из нанятых музыкантов чувствовал себя не очень хорошо по прибытии и заболел настолько, что после танцев его уложили в постель в

отеле. На следующий день при осмотре у него обнаружили грипп, и от него, как от первоначального источника заражения, эпидемия охватила весь город.

В Мерсере, штат Пенсильвания, врач Совета по здравоохранению сообщил, что в течение сентября в городе наблюдалась общая эпидемия насморка и чихания с небольшой температурой, которая длилась три или четыре дня. Люди считали это сенной лихорадкой. В разгар этой эпидемии, примерно 16 сентября, 74-летний мужчина, который был вдали от дома, заболел настоящим гриппом, за которым последовала пневмония, от которой он выздоровел примерно 10 октября. Другой мужчина, работавший в соседнем городе Гринвилле, где грипп уже был широко распространен, вернулся к своей семье, страдая от этой болезни. Вся семья и все, кто контактировал с этой семьей, были заражены. От этой семьи как очага болезнь быстро распространилась во всех направлениях. В городе с населением 2000 человек было зарегистрировано около 350 случаев заболевания (), 9 человек умерли. С тех пор регистрировались спорадические случаи заболевания, от одного до дюжины за раз. Эти цифры не включают десятки случаев, которые люди называли простудой, но, по-видимому, все эти случаи имели элементы гриппа.

В городе Нью-Касл не удалось установить точный случай, с которого началась эпидемия гриппа. Как заявил сотрудник здравоохранения, сразу было зарегистрировано несколько случаев.

Первый случай гриппа в Индиане, штат Пенсильвания, о котором имеются точные сведения, произошел 15 сентября. Первым выявленным случаем был торговец одеждой, который только что прибыл из Нью-Йорка, где он закупал товар для своего магазина. Следующий случай произошел несколько недель спустя, когда болезнь была занесена в шахтерский город Коал-Ран в округе Индиана.

Мужчина, проживавший в Шарпсбурге, который переболел гриппом, посетил друзей в Фрейзер-Тауншип, округ Аллегейни, чтобы поправиться. До его приезда в этом районе не было случаев заболевания. В то время он все еще кашлял, и, кроме того, он, как говорят, был большим болтуном и часто навещал соседей своего хозяина. В этой части городка шла уборка урожая, и он также принимал в ней участие. Он приехал 13 октября. К 15 октября заболела его хозяйка. К 16 октября заболели некоторые из молотильщиков, а к 17 октября заболело достаточное количество людей, чтобы прервать работу по обмолоту. В конце концов заболели все занятые этим мужчины, и 11 семей были заражены от этого источника.

Резюме

Изучая историю прошлых эпидемий и пандемий, я, как и многие другие, пришел к выводу, что мы имеем дело не с какой-то новой болезнью. Более того, наши знания об этой пандемии с высокой частотой бронхопневмонии показывают, что она ничем не отличается от прежних проявлений гриппа. Впечатляет тот факт, что при различных вспышках этой болезни со сложной симптоматикой некоторые симптомы или осложнения были более выраженными, затмевая другие, и делая такие осложнения яркой особенностью того времени. Неспособность признать, что эти различные особенности являются лишь разными проявлениями одной болезни, привела к большой путанице (). Наблюдение, сделанное во время последней эпидемии и которое можно подтвердить во время нынешней эпидемии, заключается в том, что грипп был и остается самой распространенной, быстро распространяющейся и обширной из всех болезней.

Еще одна вещь, которая привлекает внимание в настоящее время, — это длительный период между несколькими пандемиями. Требуется ли, как утверждает один из наблюдателей в ходе нынешней пандемии, длительный период для того, чтобы инфекция стала активной и легко передаваемой, или можно ли предложить какое-либо возможное объяснение этим явлениям, не поддается удовлетворительному объяснению. Выдающейся особенностью этой эпидемии является осложнение в виде бронхопневмонии, и тем не менее, с самого начала это осложнение неоднократно упоминалось как яркая характеристика. Анализируя отчеты о смертности от пневмонии в крупных городах, можно сделать обоснованное предположение, что почти все, если не все, случаи пневмонии, связанные с гриппом, были бронхопневмонией. Редкое, даже крайне редкое, наличие долевой пневмонии в Питтсбурге в этот период, по-видимому, подтверждает вышеуказанное предположение. Особое внимание в ходе нынешней эпидемии было обращено на высокую частоту и высокую смертность от бронхопневмонии. Еще одной характерной особенностью нынешней эпидемии была высокая смертность среди беременных женщин, однако это явление отнюдь не ново, о нем упоминали некоторые из самых ранних авторов. То же самое можно сказать и о повторном заболевании у одного и того же пациента. Одним из важных наблюдений, сделанных в ходе исследования пандемии 1889–1892 годов, было то, что обычные инфекции, возникающие весной и осенью, известные как грипп или La Grippe, никак не связаны с произошедшими пандемиями. Судя по записям о более поздних эпидемиях, а также о нынешней пандемии, существует единое мнение о том, что погодные условия никак не влияют на распространение заболевания. Кроме того, исследование погодных условий на всей территории Соединенных Штатов, и в частности в нашем городе, подтверждает верность этого наблюдения. В то время как во время других эпидемий клиницисты выражали свою уверенность в том, что первичный случай заболевания приводит к инфицированию, только во время нынешней эпидемии такое мнение не подвергалось критике. Большое количество военных учебных лагерей и казарм, несомненно, создало прекрасные условия для распространения гриппа. Бесполезность попыток контролировать его даже в нормальных условиях по-прежнему вызывает сомнения. В соответствии с ранее зарегистрированными вспышками заболевания, нынешняя эпидемия длилась определенный период. Этот период длился около шести недель в большинстве наших крупных городов, колледжей и учреждений, примерно с 1 октября по 15 ноября.

Необходимо отметить точные клинические наблюдения, зарегистрированные во время многочисленных эпидемий в прошлом людьми, которые располагали гораздо меньшим объемом данных, чем в настоящее время. Высокая заболеваемость среди персонала многих наших больниц и учреждений, где произошла инфекция, и относительно низкая смертность заслуживают внимания. Это можно частично объяснить методами лечения инфицированных, но не полностью. Высокая вероятность наличия носителей гриппа, которые либо не болеют, либо страдают от очень легкой формы инфекции, также отмечалась предыдущими авторами и не может быть проигнорирована. Ценность масок не была установлена, хотя они широко использовались во многих частях страны. Частое промывание горла было общепризнанной рациональной профилактической мерой. После затихания эпидемии в большинстве наших городов отмечались повторные вспышки заболевания. Вакцинация против гриппа подробно обсуждается в статье доктора Хейторна в этой серии.

Наличие гриппа в тюрьме Сан-Квентин, Калифорния, в апреле 1918 года (Отчеты о состоянии общественного здоровья, 9 мая 1919 года); эпидемия респираторных заболеваний в Чикаго весной 1918 года; отчет Сопера о гриппе в наших армейских лагерях в марте и апреле 1918 года; возникновение гриппа в Пуэрто-Рико в июне; грипп

на транспортном средстве армии США из Сан-Франциско, о котором сообщил Кутан, — все это, по-видимому, указывает на возможность того, что грипп был распространен в Америке задолго до того, как болезнь стала пандемией. Мнение некоторых о том, что грипп возник в Америке, затем перенесся в Европу, а затем был вновь завезен сюда, заслуживает внимания. Кутан считал, что болезнь возникла в Маниле, другие полагали, что она распространилась из «постоянного эндемического очага в Туркестане», и существует много других теорий, пытающихся обнаружить первоначальный источник болезни. На сегодняшний день этот вопрос остается нерешенным. Пандемия гриппа в своей самой тяжелой форме так внезапно охватила мир, что, прежде чем специалисты осознали это или смогли стабилизировать ситуацию (), она изменила свой характер, и великая чума исчезла. В результате мы действительно узнали мало нового и сделали едва ли больше, чем закрепили на прочной основе многие мнения, сформированные после великой эпидемии около 30 лет назад. Поскольку сегодня транспортные средства быстрее, чем в то время, распространение болезни было соответственно быстрым. Наша современная жизнь, скопление людей в театрах, кинотеатрах и лекционных залах, а также в наших учебных лагерях, развитие трамвайного транспорта и более частые поездки на поезде — эти и многие другие изменения в нашем образе жизни усугубили условия, способствующие широкому распространению инфекционного агента. Поэтому заболела более высокая доля населения, чем во время любой предыдущей пандемии, и по той же причине период широкого распространения болезни был относительно гораздо короче.

Характеристики заболевания несколько различались в разных регионах, но данные ясно показывают, что мы не имеем дело с какой-либо новой болезнью. Пройдут годы, прежде чем мы сможем полностью проанализировать данные, собранные из столь широких источников и столь большим количеством квалифицированных специалистов, так что из уже имеющихся материалов еще могут появиться важные эпидемиологические факты. Мы находимся слишком близко к событиям, чтобы получить наиболее полезную перспективу, и цель этого отчета заключалась в том, чтобы, пусть и в небольшой степени, дополнить общие знания об этой великой пандемии, как она проявилась в Питтсбурге и его окрестностях.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ГРИППА, КАК ОН ПРОЯВИЛСЯ ВО ВРЕМЯ ЭПИДЕМИИ 1918–1919 ГОДОВ

Автор: Дж. А. Личти, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ

Эпидемии гриппа, которые время от времени регистрировались в течение последних нескольких столетий, всегда составляли интересную главу в истории медицины. Многоликий характер заболевания с его многочисленными осложнениями всегда является поводом для новой попытки описать клинические проявления недавней эпидемии. Однако в настоящее время это не единственный стимул для описания клинического аспекта заболевания, как оно проявилось в эпидемии, которую мы только что пережили. Исследование болезни с других точек зрения, таких как патологическая, бактериологическая и физиологическая, хорошо организованными группами специалистов сделало необходимым, по возможности, скоординировать клинические данные во всех деталях с этими, по-видимому, основными принципами. Было бы интересно рассмотреть здесь особо благоприятные обстоятельства, которые привели к этим исследованиям. Из-за великой войны функционировали многие временные лабораторные организации, которые в ином случае не существовали бы, и эти организации, кроме того, были готовы взяться за любую лабораторную проблему, которая могла возникнуть. Нынешняя эпидемия предоставила такую возможность, и о том, что работа была взята с большим энтузиазмом, свидетельствуют отчеты, поступающие из различных армейских госпиталей, базовых госпиталей и гражданских больниц по всему миру. Постоянные лаборатории, связанные с медицинскими школами и учреждениями медицинских исследований, взялись за решение этих задач с не меньшим усердием. Эта краткая ссылка приводится только для того, чтобы обратить внимание на тот факт, что от таких организаций поступило огромное количество информации, которая должна быть критически проанализирована и скоординирована, прежде чем она сможет пополнить постоянный фонд наших знаний о рассматриваемом заболевании.

Материал, на основе которого были сделаны следующие клинические наблюдения, особенно подходит для анализа, поскольку он состоит из двух отдельных групп пациентов, которые были госпитализированы в больницу Мерсу. Одна группа из 153 человек состояла из солдат в возрасте от 18 до 23 лет, которые недавно были зачислены в Студенческий армейский учебный корпус и жили в казармах в непосредственной близости от больницы. Другая группа состояла из гражданских лиц (394), от молодых до пожилых, которые прибыли из разных частей города, прилегающих поселков и сельской местности. Первая группа поступила в больницу на ранней стадии, или как только заболевание было распознано; вторая группа поступала, как правило, после нескольких дней болезни или когда уже возникли осложнения. Многие из этой группы в начале болезни были амбулаторными пациентами. Общее количество пациентов, поступивших в больницу Мерсу с момента первой госпитализации 21 сентября до 1 декабря, когда закончился карантин, составило 547 человек. После 1 декабря было госпитализировано

очень мало простых случаев гриппа. Эти 547 случаев составляют основу наблюдений, которые будут упоминаться в данной статье.

Из последней большой эпидемии или пандемии гриппа, произошедшей в 1889 и 1890 годах, были получены клинические описания, которые следует проанализировать, прежде чем говорить о клинических проявлениях, которые характеризовали нынешнюю эпидемию, как показано в двух исследованных группах.

Одно из лучших описаний этой эпидемии было дано доктором О. Лейхтенштерном в Энциклопедии практической медицины Нотнагеля. Этот материал, среди многих других, описывающих эпидемию 1889 и 1890 годов, является одним из первых, в котором бацилла Пфайффера упоминается как этиологически связанная с заболеванием. Поэтому он значительно отличается от описаний предыдущих эпидемий. Лейхтенштерн говорит: «Типичный грипп характеризуется внезапной лихорадкой продолжительностью от одного до нескольких дней, начинающейся с озноба и сопровождающейся сильной головной болью, обычно в лобной области, болями в спине и конечностях, истощением, совершенно несоразмерным другим симптомам, и выраженной потерей аппетита». Далее он говорит, что к этим характерным симптомам могут добавляться катаральные явления, возникающие в результате поражения дыхательных путей, особенно верхних (насморк) и «иногда» нижних, трахеи и бронхов. Это описание настолько соответствует симптомам неосложненного гриппа, наблюдаемого в ходе нынешней эпидемии, что к нему практически нечего добавить. Любые различия, которые могут возникнуть в описании заболевания, вероятно, объясняются особенностями начала заболевания, будь то в верхних или нижних дыхательных путях, а также разными способами интерпретации возможных осложнений. Из этого описания очевидно, что в эпидемии 1889 и 1890 годов верхние дыхательные пути поражались чаще, чем нижние. В ходе нынешней эпидемии можно с уверенностью сказать, что обычно наблюдалась обратная картина. Довольно редким явлением было поражение только носа, глотки, гортани, трахеи и крупных бронхов. Очень многие, без сомнения, страдали от своеобразного отека, так называемого «мокрого легкого», о котором мы поговорим позже; у других развивался капиллярный бронхит или бронхиолит, а у большого числа — бронхопневмония. Мы постараемся показать эту последовательность в имеющихся статистических данных. В некоторых случаях поражение нижних дыхательных путей казалось первичным, поскольку первоначально не наблюдалось насморка. По крайней мере, он не наблюдался и не был зафиксирован в анамнезе.

Продромальная стадия и заразность

Продолжительность продромальной стадии — стадии от момента контакта до появления первых симптомов — всегда вызывала интересные наблюдения и дискуссии. В ходе этой эпидемии мы получили довольно точную информацию по этому вопросу.

Молодой женатый фермер, проживавший в сельской местности, где до настоящего момента не было случаев гриппа, отправился в город, расположенный примерно в 40 милях от его дома. В поезде он сидел рядом с мужчиной, который, по всей видимости, был болен, чихал и кашлял. Он пробыл в городе всего несколько часов и не посещал никаких мест скопления людей, кроме железнодорожного поезда. Через 48 часов после возвращения домой он заметил первые симптомы и начал легкий перебог гриппа. Примерно через 50 часов у его жены появились те же симптомы, а еще через два дня заболел их единственный ребенок. Заболели и другие члены семьи, один из них умер от пневмонии.

Интересно привести аналогичное наблюдение, сделанное Макдональдом и Литом из Йорка, Англия, опубликованное в недавнем выпуске *British Medical Journal* (2 ноября 1918 г., стр. 488), которое подтверждает этот опыт. Они пишут: «В четверг, 3 октября, мы вместе отправились из Лондона в Йорк на поезде, выехав из Кингс-Кросс в 17:30 и прибыв в Йорк в 21:30. Когда мы выходили из вагона, молодой летчик, который ехал с нами всю дорогу и периодически кашлял и чихал, сообщил нам, что он болен и уже несколько дней страдает от гриппа. В субботу, 5 октября, мы оба заболели и у нас развились типичные симптомы гриппа. У обоих болезнь развилась внезапно с ларингитом; у обоих первыми признаками был сильный приступ кашля; и у обоих время было отмечено довольно точно — между 14:00 и 14:30. Один случай был довольно легким, температура не поднималась выше 38,3 °С. Другой случай был более тяжелым; температура поднялась до 40,3 °С, и катаральный процесс распространился на бронхи. Его жена и двое детей также заболели гриппом, и в их случае симптомы проявились внезапно, около 14:00 в понедельник, 7 октября. Теперь мы убеждены, что заразились от нашего попутчика во время поездки на поезде — скорее всего, ближе к концу поездки; и если взять время заражения за 9:30, то инкубационный период для нас обоих составляет минимум 41 час с максимальной погрешностью 4 часа. Три случая заболевания в семье одного из нас указывают на аналогичный инкубационный период, поскольку их болезнь началась почти ровно через 48 часов после его заболевания, и, поскольку вероятно, что заражение произошло бы только через несколько часов после появления первых симптомов, инкубационный период в этих трех случаях должен был быть почти таким же, как и у нас двоих.

«Понятно, что мы не были в состоянии провести обширные бактериологические исследования, но культура, взятая из задних ноздрей одного из нас 10 октября с помощью стерильного тампона, показала колонии бацилл Пфедффера и микрококков катаральных».

Это наблюдение настолько убедительно, что я процитировал его полностью.

Все наблюдали за заразностью гриппа и отмечали, с какой легкостью он передается от одного человека другому. Одно из наших наблюдений было весьма интересным. В доме, где пациент пролежал с тяжелым приступом гриппа почти три недели, несколько членов семьи ежедневно проходили мимо двери больной комнаты несколько раз, но не заразились болезнью. Это резко контрастирует с непосредственным контактом между двумя врачами и молодым летчиком, которые сидели в одном вагоне поезда в течение четырех часов. То же самое наблюдение было сделано в больнице среди медсестер, имевших прямой контакт с пациентами. Большое количество из них заразились болезнью, в то время как те, кто не имел непосредственного контакта с больными гриппом, почти всегда оставались здоровыми. Это явно противоречит идее о том, что эпидемия была так называемой «чумой» или что она передавалась без посредников через воздух и распространялась повсюду.

Исходя из имеющейся на данный момент информации, можно сделать вывод, что продромальная стадия, или инкубационный период, длится около 48 часов и обычно протекает без симптомов, за исключением особого истощения, о котором сообщали некоторые пациенты. Из только что описанных случаев также следует, что для заражения необходимо было находиться в довольно тесном контакте с пациентом, чтобы произошел обмен выдыхаемым воздухом.

Продолжительность заболевания

Во всех описаниях заболевания его продолжительность характеризуется как «несколько дней, более или менее», «трехдневная лихорадка» или «семидневная лихорадка». Благодаря тщательному наблюдению за солдатами в казармах, появилась отличная возможность отметить продолжительность неосложненных случаев. Наименьшая продолжительность составила 1 день, а наибольшая — 10 дней. Средняя продолжительность температуры у 87 солдат без воспаления легких или других определенных осложнений составляла $6\frac{1}{3}$ дней. Среди гражданских лиц самая короткая продолжительность лихорадки составляла всего несколько часов, а самая длинная — 14 дней у 73 мужчин и 16 дней у 84 женщин. Средняя продолжительность лихорадки у мужчин составляла $4\frac{5}{8}$ дня, а у женщин — $5\frac{1}{4}$ дня.

Хотя очень четкое клиническое описание прежних эпидемий так называемого неосложненного гриппа, по-видимому, удовлетворительно служило до настоящего времени, лабораторные исследования и, возможно, более тщательные клинические наблюдения, проведенные недавно в ходе этой эпидемии, делают необходимым заново представить всю картину заболевания гриппом в надежде предложить классификацию, более соответствующую нашим современным знаниям об этом заболевании.

Формы и разновидности гриппа

Прежде чем предлагать классификацию симптомов, было бы полезно сказать несколько слов о «формах» или разновидностях гриппа. В ходе предыдущих эпидемий гриппа большое значение придавалось ранним проявлениям или первым симптомам, характеризующим «форму» гриппа, которая наблюдалась у отдельного пациента. Они описывались как «респираторная форма», «нервная форма», «желудочно-кишечная форма» и другие формы — сосудистая, почечная, психическая и т. д. В эпидемии 1889 и 1890 годов эти типы были особенно заметны, и они были описаны в последующих небольших эпидемиях, практически характеризуя их как принадлежащие к той или иной форме, и часто как не имеющие никаких респираторных симптомов. При изучении нашей группы случаев в ходе нынешней эпидемии были приложены все усилия для выявления нереспираторных случаев, но нам не удалось найти ни одного случая, в котором бы не наблюдались определенные респираторные симптомы, ранние или поздние, в дополнение к другим симптомам. Лишь в редких случаях ведущими симптомами были тошнота, рвота и диарея или тахикардия, либо определенные невроты или психозы. В некоторых случаях респираторные симптомы, по-видимому, возникали в первую очередь в нижних дыхательных путях, то есть без предварительного насморка. Эти случаи обычно имели быстро летальный исход, характеризуясь выраженной цианозом и спутанными нерегулярными признаками в грудной клетке. Поэтому мы можем сказать, что, исходя из нашего опыта в отношении этой эпидемии, мы не имеем оснований говорить о каких-либо особых формах, кроме респираторной, и всякий раз, когда возникали выраженные проявления, оправдывающие характеристику любой другой формы, их можно было легче интерпретировать как осложнение, проявление сопутствующего заболевания или тяжелой токсемии.

Таким образом, классификация симптомов в значительной степени учитывает симптомы, возникающие со стороны дыхательной системы. Мы считаем, что патология, продемонстрированная доктором Клоцем и описанная другими, оправдывает следующую классификацию. Клинически мы различаем две отдельные группы эпидемических случаев.

Первая включает в себя случаи *без поражения легких*, с симптомами, возникающими в верхних дыхательных путях, включая трахею и крупные бронхи. У этих пациентов практически не было никаких признаков поражения грудной клетки, за исключением довольно неопределенных признаков острого бронхита (), и единственными симптомами, относящимися к дыхательным путям, были насморк, боль в горле, охриплость и кашель различной степени и характера. Если к этим симптомам добавить только что упомянутые симптомы Лейхтенштерна, то получится хорошее описание так называемого простого, неосложненного гриппа.

Вторая группа включает пациентов с *поражением легких* и сопутствующими физическими признаками в грудной клетке, которые в некоторых случаях являются неопределенными и запутанными, а в других — однозначно соответствуют существующей патологии. Эти симптомы и признаки в грудной клетке были связаны с тем, что в одно время казалось острым отеком легких. В другое время физические признаки были характерны для бронхолита (капиллярного бронхита) или, чаще всего, для бронхопневмонии изолированного или массивного типа. Наконец, были некоторые формы лobarной пневмонии с инфекционным эндотелиальным воспалением (), которые порой мы не могли отличить от истинной лobarной (крупозной) пневмококковой пневмонии.

Грипп без поражения легких

О группе без поражения легких, по-видимому, не нужно ничего добавлять к тому, что можно найти в стандартных учебниках, описывающих клиническую картину предыдущих эпидемий. Заболеваемость гриппом этого типа в нашей группе была следующей: из 153 солдат 93, или около 60 процентов, имели так называемый простой, неосложненный грипп, а из 394 гражданских лиц 185, или около 52 процентов, не имели поражения легких. Есть несколько моментов, в которых симптомы нынешней эпидемии кажутся настолько своеобразными, что заслуживают особого внимания.

Температура

Ее можно охарактеризовать как внезапное повышение до 102–104, при котором она держится в течение нескольких дней, а затем снижается в результате лизиса еще через несколько дней. Типичная диаграмма выглядит следующим образом:

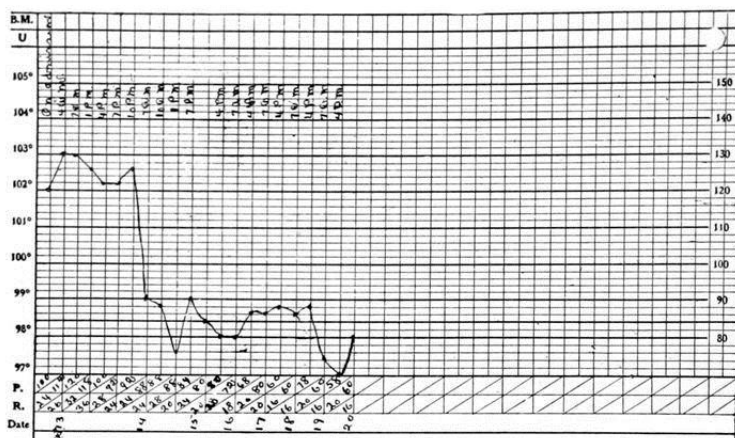


ГРАФИК I

Или температура может снизиться на один или два градуса в течение дня или двух после первого повышения, а затем снова подняться на один или два дня и снизиться в результате лизиса, как показано на графике II.

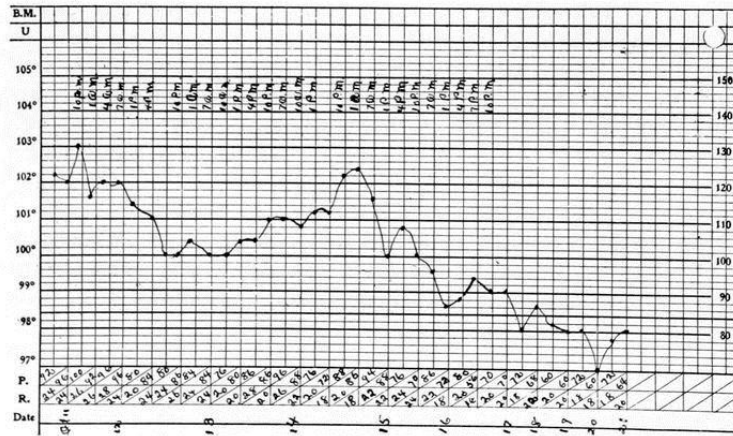


ГРАФИК II

Это происходило бы без возможности обнаружить какое-либо поражение легких, если бы мы не приняли острый отек или влажное легкое в качестве осложнения, , а это мы редко могли распознать по каким-либо определенным физическим признакам в груди. Цианоз часто сопровождал этот второй подъем температуры и позже был интерпретирован как связанный с так называемым влажным легким. Когда температура оставалась повышенной дольше пяти дней, можно было с уверенностью заключить, что должно быть поражение легких.

Пульс и дыхание

Пульс был неизменно медленным или, скорее, несоразмерным температуре. Даже когда пациент казался очень больным, пульс оставался от 84 до 96 ударов в минуту и был удивительно хорошего качества. Это отмечалось также при некоторых более тяжелых поражениях легких или некоторых осложнениях. Пульс часто не учащался до самого конца жизни. Дыхание в неосложненных случаях также оставалось в норме. Частота дыхания не учащалась до появления легочных осложнений, а затем постепенное увеличение частоты дыхания часто было первым предвестником надвигающейся опасности и признаком серьезного прогноза. Отношение пульса к концу смертельного случая было наиболее примечательным. Частота дыхания учащалась, как отмечалось выше, но частота пульса часто оставалась неизменной, оставаясь характерно медленной. У пациента, которого мы осматривали вместе с доктором Лестером Х. Боткиным из Дукейна, штат Пенсильвания, смерть наступила, когда мы находились в палате. Это был случай, по-видимому, неосложненного гриппа, длившегося семь дней. Дыхание было учащенным, а пульс составлял всего 96 ударов в минуту. В последние пять минут жизни сердцебиение, наблюдаемое с помощью стетоскопа, не менялось, пока внезапно не прекратилось; в это же время дыхательные усилия были только тремя агональными, последнее из которых произошло примерно за минуту до последнего удара сердца. В этом случае не было обнаружено никаких физических признаков консолидации, но мы

полагаем, что при вскрытии легкие, скорее всего, продемонстрировали бы характерные кровоизлияния и отеки, которые так часто наблюдаются в смертельных случаях.

Конечно, были заметные исключения из описания медленного пульса и более позднего учащенного дыхания. У некоторых пациентов частота пульса и дыхания увеличивалась, сопровождаясь или не сопровождаясь явными признаками серьезных осложнений.

Цианоз

Это было замечено в начале эпидемии. Иногда ему предшествовало характерное покраснение лица, подобное тому, которое сопровождает отравление белладонной. Его можно было заметить в самые первые дни заболевания. Цианоз рассматривался как очень ранний симптом поражения легких. С учетом наших более поздних знаний, полученных в результате вскрытий, и особенно данных, представленных доктором Клотцем, мы считаем, что он, безусловно, сопровождал или даже предшествовал изменениям в легких, которые были определены как отечные, «влажные» или цианотические. При первых проявлениях цианоза мы часто не могли обнаружить каких-либо изменений в физических признаках грудной клетки. Конечно, присутствовали неопределенные признаки острого бронхита, и в некоторых случаях отмечалось дополнительное «нарушение резонанса» над одной или обеими нижними долями, но когда это явление было явно выражено, вскоре появлялись другие, более определенные признаки, и наш случай внезапно переходил из группы I, т. е. без явного поражения легких, в группу II, т. е. с явным поражением легких. Эта цианоз сначала замечалась на лице, а затем часто отмечалась на тыльной поверхности кистей рук. Она напоминала цианоз, который иногда можно наблюдать при приеме больших доз некоторых производных каменноугольной смолы. Фактически, возник вопрос, не было ли цианоз во время эпидемии 1889 и 1890 годов, когда производные каменноугольной смолы назначались с такой свободой и сопровождалась цианозом и, по-видимому, такими вредными последствиями, в большей степени результатом инфекции, чем лечения. После этой эпидемии говорили: «Грипп унес тысячи жизней, но продукты каменноугольной смолы унесли десятки тысяч». В этих случаях не наблюдалось массивной гематурии или гемоглобинурии, хотя под микроскопом было видно несколько эритроцитов. Однако наблюдалось носовое кровотечение, иногда в начале заболевания, а иногда позже, в сочетании с цианозом. В нескольких случаях наблюдалась кровохарканье, которое, по нашему мнению, всегда возникает в случаях, когда имеется влажное или геморрагическое поражение легких. Цианоз при заболеваниях легких, особенно на конечной стадии долевой пневмонии, является привычным и распространенным явлением, но цианоз, наблюдавшийся при этой эпидемии, казался совершенно отличным от обычного. Различия заключались в следующем: (а) он появлялся на ранней стадии заболевания; (б) он, по-видимому, чаще наблюдался при очень незначительном физическом поражении легких и с такой же вероятностью исчезал, когда появлялись более четкие признаки поражения грудной клетки; (с) он не был связан с затруднением дыхания; (d) он не имел отношения к обнаруживаемым нарушениям кровообращения. Пульс не учащался, его качество не менялось, *правое сердце не было расширено*, как это часто бывает на терминальной стадии долевой пневмонии, когда появляется цианоз; (е) и, наконец, не было сопутствующего отека легких или, по крайней мере, отека легких, который возникает на поздней стадии долевой пневмонии, когда пульс становится учащенным, дыхание учащенным и затрудненным, правое сердце расширяется, появляется холодный пот и явно проявляются признаки приближающейся смерти. Цианоз при гриппозной

пневмонии, по-видимому, был вызван совершенно иной причиной или сочетанием факторов, чем при долевой или пневмококковой пневмонии. Поэтому цианоз при гриппозной пневмонии вызывал большую путаницу, которая усугублялась, когда стало ясно, что он не поддается лечению стимуляторами дыхания и кровообращения, обычно применяемыми при цианозе. В начале эпидемии довольно часто прибегали к ингаляциям кислорода. Казалось, что это временно влияет на цианоз, но результаты не были постоянными, и исход случаев не отличался от тех, в которых ингаляции кислорода не применялись.

Артериальное давление в тех случаях, когда наблюдался цианоз, было неизменно низким. По-видимому, это было связано с инфекцией, поскольку у нескольких частных пациентов, не входящих в эту группу пациентов с ранее известным высоким артериальным давлением, артериальное давление было значительно ниже на протяжении всего периода инфекции.

Лейкопения

Особенности поведения лейкоцитов будут более подробно рассмотрены в другой статье этой серии. Наши замечания будут касаться, в частности, клинических наблюдений и интерпретаций. Уровень лейкоцитов опускался ниже нормы с самого начала заболевания; он менялся очень незначительно, несмотря на значительные изменения температуры; он не всегда повышался, а если и повышался, то сравнительно незначительно, даже при обширном поражении легких или тяжелых осложнениях. Что касается лейкопении, мы не можем предложить никакого объяснения, кроме того, что это клиническая характеристика заболевания (). Сначала мы подумали, что инфекция наступила так внезапно и сильно, что не было времени для реакции лейкоцитов. Но когда мы вспоминаем другие заболевания, связанные с лейкопенией, в частности брюшной тиф, который не наступает так внезапно, наше объяснение лейкопении при гриппе не кажется убедительным. Лейкопения, вероятно, является просто особой токсической реакцией крови, характерной для инвазии бациллы Пфелфера. Такое объяснение давно принято в отношении инфекции бациллы Эберта.

Астения

Состояние, которое часто отмечалось пациентом, было неопишуемой слабостью и истощением, которые появлялись на ранней стадии, иногда до появления каких-либо других симптомов или повышения температуры. Молодой солдат был в идеальном состоянии, когда проснулся ранним утром. Во время «разминки» он почувствовал себя не так хорошо, а через несколько часов стал крайне слабым. Когда о его состоянии сообщили медицинским работникам, у него обнаружили небольшое повышение температуры и отправили в постель.

В ходе предыдущих эпидемий, как и в ходе этой, выраженное истощение признавалось как симптом, возникающий в разгар болезни и сохраняющийся на протяжении всего периода выздоровления. Однако оно, по-видимому, не фиксировалось в числе первых симптомов.

Грипп с поражением легких

О группе с поражением легких можно много писать с клинической точки зрения, и это может вызвать большую путаницу. Особенно это верно, если у человека нет четкого представления о патологии или если он вступает в дискуссию о характере инфекции — вопросе, по которому пока нет единого мнения. Из многочисленных отчетов, представленных базовыми больницами различных военных городков, а также из отчетов, поступающих из гражданской практики, очевидно, что практически нет двух групп лабораторных работников или двух человек из этих отдельных групп, которые имели бы одинаковое представление о бактериологии и патологии, характерных для этой эпидемии.

До тех пор, пока в умах тех, на кого мы привыкли полагаться, царит такая путаница и сомнения, клиницист будет вынужден высказываться с большой осторожностью, особенно когда он пытается интерпретировать наблюдаемые физические признаки. В нашей группе наблюдения Клотца, Гатри, Холмана и других дали нам интерпретацию наших клинических данных, которая, по крайней мере на данный момент, более или менее удовлетворительна. Мы обязательно будем помнить об их наблюдениях и выводах, когда будем продолжать описание физических признаков грудной клетки в случаях с поражением легких.

В описании этой группы легко увидеть, что нижние дыхательные пути понесли основную тяжесть инфекции. Из 153 солдат, находившихся под нашим наблюдением, у 60, или около 40 процентов, была диагностирована пневмония. Из них у 34 были несомненные проявленные признаки, а у 26 — сомнительные, но по температуре и другим симптомам мы пришли к выводу, что это была пневмония. Из 394 гражданских лиц 189, или около 50 процентов, имели пневмонию. В этой группе снова было около 28 или 30 человек, у которых диагноз был сомнительным, согласно обычному способу постановки диагноза, но мы были уверены, исходя из динамики температуры, что речь шла о чем-то большем, чем просто грипп. В описании физических проявлений в грудной клетке при этих случаях гриппа с поражением легких легко понять, почему диагноз иногда может быть сомнительным.

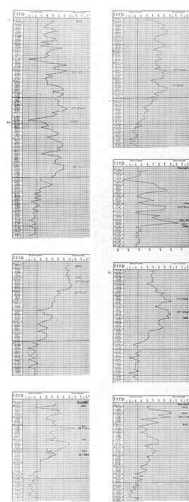
Прежде чем перейти к физическим признакам, было бы уместно описать состояние и общий вид пациента, когда произошло поражение легких. Пациент, у которого развивался, по-видимому, простой грипп, без признаков поражения грудной клетки, за исключением бронхита или трахеита, иногда с легкой цианотичностью, становился более цианотичным, повышение температуры продолжалось дольше трех-семи дней, или, если она нормализовалась, начинала снова подниматься, его дыхание постепенно учащалось, и боль в груди становилась хорошо локализованной. Можно было с уверенностью предположить, что у пациента развилось поражение в груди. Его не всегда можно было локализовать в течение первых нескольких часов или в первый день. Часто отмечались признаки усиления бронхиальных нарушений, а позднее — ухудшение резонанса и ослабление дыхательных шумов, сопровождающееся «несколькими хрипами». Насколько мы можем судить, это, возможно, было единственным признаком стадии отека или «мокрого легкого». После этого, по мере прогрессирования заболевания, отмечалось явное усиление голосового тремора и довольно четкое трубчатое дыхание с более выраженным нарушением резонанса. Эти признаки обычно наблюдались сначала на верхушке левой нижней доли, а оттуда распространялись вперед вдоль междолевой борозды или вниз вдоль позвоночника. Если поражение сначала отмечалось с левой стороны, то через день или два оно более или менее определенно обнаруживалось и в правой нижней доле. Казалось, что чаще всего оно возникало сначала в теле правой доли, а не в верхушке доли, как на левой стороне. В обеих долях оно могло распространяться на соседние области и образовывать массивное уплотнение, или же оно могло

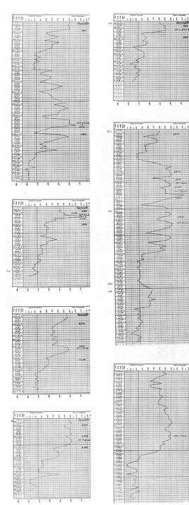
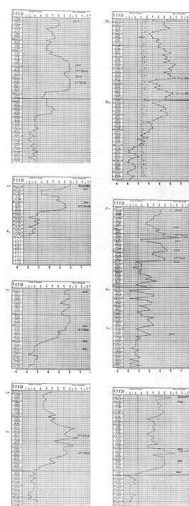
обнаруживаться в небольших отдельных областях, некоторые из которых прояснялись в течение дня, а другие сохранялись.

Мокрота была пенистой, содержала кровь или массы желтоватого, зеленоватого гнойного материала, плавающего в водянистой кровянистой или прозрачной жидкости, или смешанного с пенистой слизью. В некоторых случаях количество мокроты было огромным, но, как правило, оно было скудным. Иногда она была густой и вязкой и явно доставляла пациенту дискомфорт.

На этой стадии физические признаки в значительной степени соответствовали признакам бронхопневмонии. Иногда через несколько часов или в течение дня небольшие участки уплотнения сливаются и образуют массивное уплотнение. Казалось, что со временем вся доля станет твердой, как при истинной долевой пневмонии. Или же первоначальные участки, по-видимому, очищались, а другие пораженные участки становились центрами массивных уплотнений. Во многих случаях обе нижние доли были поражены аналогичным образом, и у пациента наблюдались физические признаки двойной долевой пневмонии. Однако почти всегда небольшой угол доли оставался чистым, что отличало данное заболевание от поражения всей доли, характерного для истинной крупозной пневмонии. Могли отмечаться и другие признаки, такие как отсутствие везикулярного дыхания и наличие крепитации, влажных хрипов различной интенсивности, вплоть до очень грубых хрипов. Как и на определенных стадиях полной консолидации, легкое могло быть сухим; хрипов не было, но присутствовало явное трубчатое дыхание. Через день или два, или через более длительный период времени, это могло дать признаки разрешения. Однако стадия разрешения почти всегда была продолжительной, иногда продолжаясь неделями. С этими переменными признаками в легких часто смешивались признаки фибринозного или серофибринозного плеврита, который иногда, но крайне редко, переходил в выпот или эмпиему.

[Нажмите на любое изображение, чтобы увеличить его]





Как указано выше, обнаруживаемая патология находилась в нижней доле, чаще в левой, чем в правой, только изредка в средней доле и, можно сказать, никогда в верхних долях. Самые ранние определенные признаки были обнаружены на вершущке левой нижней доли.

Это наблюдение, по-видимому, полностью противоречит наблюдению патолога, который обнаружил в 65% всех случаев, поступивших на вскрытие, поражение во всех долях легких (Клотц). Единственное объяснение, которое мы можем дать и которое кажется нам вполне удовлетворительным, заключается в том, что патология в верхней и средней долях, должно быть, была недостаточной или имела такой характер, что не давала физических признаков, т. е. явного нарушения перкуSSIONного резонанса, усиления голосового тремора и трубчатого дыхания с различными оттенками влажных хрипов — признаков, на которых мы настаивали, прежде чем были готовы окончательно утверждать, что имеется доказанная пневмония.

В этом описании была сделана попытка проследить ход поражения легкого, который, по-видимому, проходил весь курс заболевания. Неизбежно были все степени развития процесса: в некоторых случаях наблюдалось мало признаков, но болезнь протекала в тяжелой форме, а в других — все признаки были налицо, но других признаков серьезного заболевания было очень мало.

На нас постоянно производило впечатление представление о том, что патология в легких, по крайней мере физически доказуемая патология, не отражала всей картины

заболевания, и что исход зависел в равной или, возможно, даже большей степени от общей инфекции или токсемии, в которой признанное состояние дыхательной системы было лишь небольшой частью. Особенно это впечатляло нас в связи с успехом или неудачей после применения каких-либо терапевтических мер. Поэтому в палатах больницы среди тех, кто был связан с этой работой, довольно часто можно было услышать замечание, что «пациент умер слишком быстро, чтобы пройти все стадии пневмонии», или в морге, что если бы пациент прожил достаточно долго, у него была бы очевидная, хорошо распознаваемая патология легких, а не цианотичные, влажные, губчатые легкие, которые были обнаружены.

Температурный график в случаях легочных заболеваний характеризовался нерегулярностью и полным несоответствием степени и тяжести поражения легких, насколько это можно было судить по физическим признакам. Температура, как при простом гриппе, могла не нормализоваться в течение трех-семи дней и даже повышаться, при этом не наблюдалось никаких явных признаков поражения грудной клетки (), но были все другие признаки поражения легких. Позже температура могла снизиться в результате лизиса, что было обычным явлением, и признаки поражения легких постепенно или внезапно становились очевидными. Температура могла оставаться нормальной на протяжении всего остального течения болезни, а доля или даже обе нижние доли легких были твердыми, как при истинной долевой пневмонии. Иногда температура снижалась в результате кризиса, но никаких сопутствующих изменений в физических признаках поражения легких не наблюдалось. Короче говоря, температура, казалось, протекала совершенно независимо от физических признаков в груди. В двух примечательных случаях, наблюдавшихся на консультации в течение двух дней подряд, лечащие врачи заявили, что никаких признаков уплотнения обнаружить не удалось, хотя все другие признаки пневмонии были присутствовали. За 12 часов, прошедших с момента последнего обследования, температура снизилась в результате кризиса. Во время консультации, к удивлению семейных врачей, мы обнаружили консолидацию обеих нижних долей, которая, по-видимому, произошла вместе с кризисом. Оба пациента были здоровыми, крепкими молодыми мужчинами, и оба выздоровели с задержкой. В период выздоровления в таких случаях, если пациент слишком рано вставал с постели или совершал какие-либо другие неосторожные поступки, происходило повторное воспаление легких. Из вышеприведенного описания легко видно, что диагностика состояния грудной клетки при гриппозной пневмонии часто была невозможна, поскольку приходилось отказываться от всех прежних представлений о пневмонии, в том, что касалось начала заболевания, кризиса, картины крови, мокроты, температуры, явлений со стороны дыхательной и кровеносной систем, физических признаков и прогноза.

Помощь со стороны лаборатории была скудной, особенно в первые дни эпидемии. Это было в значительной степени связано с невозможностью нанять достаточное количество лабораторных работников для выполнения всей работы, но в большей степени с тем, что мы не могли интерпретировать необычные лабораторные результаты, которые были в нашем распоряжении. Когда мы полностью осознали трудности диагностики, с которыми столкнулись, мы использовали все практические средства, которые были в нашем распоряжении. Среди них было обследование грудной клетки с помощью рентгена. Из-за нехватки оборудования и помощи было невозможно проводить рутинные рентгенологические исследования грудной клетки во всех случаях. Кроме того, было трудно интерпретировать результаты рентгенографии из-за необычного характера поражений. Кроме того, многие пациенты были настолько тяжело больны, что мы не решались беспокоить их (). Мы слышали, что другие клиники имели аналогичный опыт и что рентгенография давала очень мало существенной помощи, за исключением случаев с осложнениями. Было сделано несколько попыток определить, какую тень, если таковая

имеется, создает «цианотическое, отечное, влажное» легкое, но удовлетворительных результатов не было получено. Исходя из наших собственных наблюдений и обсуждений с другими наблюдателями, нам кажется, что стереоскопическое исследование грудной клетки является единственным возможным способом получить удовлетворительные результаты в тех случаях, когда патология кажется столь непредсказуемой по своему размаху и своеобразной по своему распределению. Однако этот метод обследования требует удобного оборудования у постели больного и полного сотрудничества со стороны пациента, что в данных обстоятельствах является сложной задачей. В острых случаях, когда было острое желание поставить диагноз не только о наличии, но и о степени заболевания, рентгенологическое обследование было в значительной степени нецелесообразно. В случаях затяжного выздоровления или в случаях с осложнениями и длительным восстановлением рентгенологические обследования были чрезвычайно полезны.

Диагностика гриппозной пневмонии

При рассмотрении любого заболевания хорошо отработанный подход, состоящий из тщательного сбора анамнеза, тщательного физического обследования и надежных лабораторных исследований, в сочетании с грамотной интерпретацией, обычно приводит к точному диагнозу. Как хорошо известно, при некоторых заболеваниях необходимо уделять одинаковое внимание всем этим факторам, в то время как при других преобладает один или другой фактор. При гриппозной пневмонии, пока не будет известно больше об этиологии (бактериологии), патологических изменениях и физиологических нарушениях, определяющим фактором в диагностике (нам стыдно признать) должен быть анамнез. Это верно не только для диагностики гриппа с поражением легких или без него, но и для диагностики различных осложнений, и особенно верно для распознавания странных последствий, которые, без сомнения, в последующие месяцы или годы будут приписываться гриппу или будут следовать за ним.

Зная о том, что в настоящее время царит эпидемия гриппа и что его проявления в основном затрагивают дыхательные пути, любое нарушение функции легких обязательно вызовет подозрение () на наличие или приближение гриппозной пневмонии у рассматриваемого пациента. Наибольшее значение имеет история заболевания, как и в случае простого гриппа. Это, наряду с постоянной температурой, кашлем, цианозом, медленным пульсом, постоянной астенией или даже необычной лейкопенией, может иметь большее значение при определении диагноза поражения легких, чем явно выраженные или, как это может случиться, запутанные признаки в области грудной клетки. Чтобы отличить ее от обычного бронхита, бронхопневмонии и катаральной пневмонии, нужно только дополнительно обратиться к тяжести и стойкости заболевания, когда оно имеет гриппозный характер, по сравнению с легким течением обычного типа. Для дифференциации от крупозной пневмонии достаточно сравнить запутанную симптоматику гриппозной пневмонии с четкой симптоматикой обычной пневмонии или запутанные калейдоскопические признаки в грудной клетке одной с четкими признаками другой. До сих пор лабораторные исследования играли наименьшую роль в постановке диагноза, поскольку результаты анализов мокроты, крови, посевов крови и мочи в большинстве случаев были отрицательными или, по крайней мере, не были специфическими. Однако мы не хотим сказать, что эти тесты не имеют большого значения. Лейкопения является единственной отличительной чертой, которая, по-видимому, отличает эту инфекцию от других острых инфекций легких, за исключением милиарного туберкулеза. Дифференциация гриппозной пневмонии от

острого туберкулезного процесса в легких может быть затруднительна, особенно если нет достоверной истории болезни. Однако тот факт, что туберкулез легких обычно начинается в верхушках легких, а гриппозная пневмония — в основании или верхушках нижних долей, весьма полезен. Конечно, решающим фактором будет исследование мокроты на туберкулезные бактерии.

Дифференциация между гриппозной пневмонией и заболеваниями плевры практически редко требуется, поскольку, по-видимому, очень мало случаев гриппозной инфекции легких, при которых плевра не затронута в той или иной степени.

Осложнения

При рассмотрении осложнений гриппа снова возникает вопрос: что такое грипп и какой конкретный микроорганизм является его возбудителем? Если бактерия Pfeiffer является конкретной причиной, то какую патологию можно ей приписать? Почти повсеместно наблюдалось, что при поражении легких и плевры, характерном для группы случаев с вовлечением легких, редко получалась чистая культура бактерии Пфедффера, и, во-вторых, в значительном проценте случаев бактерия Пфедффера, по-видимому, отсутствовала, а присутствовали и преобладали другие микроорганизмы, такие как пневмококк, стрептококк, микроорганизмы, обычно встречающиеся при пневмонических процессах. Поэтому возникает вопрос: не являются ли все случаи гриппа с поражением легких *осложнениями* гриппа? Мы считаем, что бактерия Пфедффера присутствует во всех случаях во всех дыхательных путях и, хотя сама по себе она может вызывать поражения, подобные бронхопневмонии или долевой пневмонии, в основном она подготавливает почву для других микроорганизмов, которые могут присутствовать и которые чаще встречаются при пневмонии. Поэтому мы рассматриваем поражения, обычно обнаруживаемые в легких, как часть гриппа, а не как его осложнение, а поражения в других местах, вызванные гриппом или другими микроорганизмами, как определенное осложнение.

Нет сомнений в том, что наиболее частое осложнение гриппа, особенно в ходе нынешней эпидемии, связано с плевральными мембранами. Если вспомнить, что пневмония редко протекает без плеврита, а также признать, что при гриппозной инфекции легких специфический микроорганизм, наряду с любыми другими микроорганизмами, которые могут присутствовать, как будто бушует, явно отказываясь от своего обычного способа проникновения, то можно легко понять, почему это осложнение встречается так часто и в столь разнообразных формах. Плеврит обычно был фибринозного типа и редко сопровождался обнаруживаемой жидкостью. Из 153 солдат только у 3 была обнаружена жидкость в груди, а из 394 гражданских лиц только у 10 была обнаружена жидкость. Во многих случаях () подозревали наличие жидкости, но рентгенологические исследования и свободная пункция груди показали, что мы неправильно интерпретировали физические признаки.

После нашего опыта с эпидемией пневмонии весной 1918 года, когда болезнь также широко распространилась в военных городках, мы, конечно, ожидали увидеть много случаев эмпиемы и абсцесса легких в ходе нынешней эпидемии. В этом мы были приятно разочарованы. На момент сбора данных и составления статистики был обнаружен только один случай эмпиемы и только один случай абсцесса легких. Оба этих случая были среди гражданского населения. Исходя из нашего опыта, полученного после составления статистики, мы склонны полагать, что такая низкая частота эмпиемы может не в полной мере отражать реальное положение дел, поскольку с тех пор в больницу поступило несколько случаев эмпиемы, а также абсцесса легких, которые, по-видимому, были

следствием гриппозной инфекции, перенесенной три или четыре месяца назад. Один из этих случаев был особенно примечателен тем, что пациент уже дважды поступал в больницу с подозрением на плеврит с выпотом после первоначального приступа гриппа в октябре. Мы не смогли обнаружить жидкость с помощью иглы, хотя были уверены, что несколько раз подтвердили ее наличие физически и с помощью рентгена. Однако примерно через восемь недель после второй госпитализации после нескольких проколов в левой груди, подмышечном пространстве, по-видимому, вдоль междолевой борозды, был обнаружен гной. Этот случай был хорошим примером многих случаев, которые мы видели, когда пневмония или, возможно, как мы теперь считаем, плеврит или даже локализованная эмпиема, по-видимому, ограничивались бороздой или щелью между верхней и нижней долями легкого. Часто процесс начинался сзади, по-видимому, на верхушке нижней доли, и распространялся вперед и вниз через подмышечное пространство, пока не появлялся в передней части грудной клетки. В большинстве случаев мы интерпретировали наши признаки как признаки уплотнения легкого и едва ли знали, находилось ли уплотнение в верхней части нижней доли, в нижней части верхней доли или в обеих. В некоторых случаях мы подозревали локализованную эмпиему или абсцесс в борозде, но ни в одном случае мы не обнаруживали гной после исследования с помощью иглы, пока не произошел этот недавний случай. Прохождение иглы в этом случае, которое повторялось несколько раз, прежде чем был обнаружен гной, всегда создавало впечатление, что она проходит через плотную фиброзную ткань на некоторое расстояние, прежде чем абсцесс был наконец обнаружен. Исходя из этого опыта, а также из обширного и нерегулярного поражения плевры, которое мы наблюдали при вскрытиях, можно с уверенностью сказать, что клиническая история осложнений гриппа в ходе этой эпидемии еще не закрыта.

У шести пациентов наблюдалось гнойное воспаление глотки, гортани и трахеи. Оно было обширным и вызывало выраженные общие симптомы, одышку и обильное гнойное отхаркивание. Легкие были чистыми, но в течение некоторого времени пациент, по-видимому, находился в опасности для жизни (). Это состояние считалось серьезным осложнением. Был только один случай острого синусита, один случай заболевания антрального отдела и только четыре случая инфекции среднего уха. Это резко контрастирует с другими эпидемиями, которые, насколько нам известно, имели место в последние пятнадцать и более лет и которые назывались гриппом или «гриппом». Заболевания миндалин, среднего уха, сосцевидного отростка и пазух носа встречались очень часто при этих спорадических эпидемиях. Это снова показывает, что при этой эпидемии глубокие дыхательные пути были поражены более широко и тяжелее, чем верхние дыхательные пути.

За исключением плевры, серозные оболочки были практически не затронуты инфекцией. Среди 547 случаев гриппа был зарегистрирован только один случай острого эндокардита, три случая менингита (все пневмококкового происхождения), ни одного случая перикардита, перитонита или артрита.

Почки, по-видимому, не были вовлечены в инфекцию. В моче присутствовал белок, как и следовало ожидать при лихорадочных состояниях, но признаков острого клинического нефрита, таких как подавление мочеотделения, общий отек или уремия, не было. Состояние мочи при этой эпидемии будет более подробно описано в другой статье этой серии.

Наше внимание на особый патологический процесс в мышцах обратил доктор Клотц, который продемонстрировал миозит или гиалиновую дегенерацию нижнего конца прямой мышцы живота. Это поражение подробно описано в разделе по патологии. После того как наше внимание было обращено на это поражение, мы обнаружили несколько

клинических случаев с таким же состоянием. Один из них был в правой грудино-ключично-сосцевидной мышце, а другой — в левой подвздошно-поясничной мышце. У последнего пациента во время выздоровления развилась сильная боль в левом бедре, распространяющаяся вверх в поясничную область и вниз в бедро. Его пролежни были похожи на пролежни у пациента с абсцессом поясничной мышцы. Были проведены все доступные тесты для подтверждения этого диагноза, но все результаты были отрицательными. Пациент некоторое время отдыхал в больнице, в постели, постепенно поправлялся и в конце концов полностью выздоровел.

В нескольких случаях мы также обнаружили остеоит, особенно тел позвонков. Один из них был в шейном отделе позвоночника, а другой — в грудном. Первый пациент умер после сильных страданий. Вскрытие не проводилось. Другому пациенту наложили гипсовую повязку, как при болезни Потта, и его состояние улучшилось настолько, что он смог покинуть больницу в комфортных условиях. В данных обстоятельствах трудно с уверенностью утверждать, что эти костные поражения были вызваны тем же инфекционным микроорганизмом, который был причиной эпидемии гриппа, поскольку вполне возможно, что у пациента было скрытое туберкулезное поражение, которое возобновилось во время эпидемии. Однако в одном случае из практики доктора Дж. О. Уоллеса была продемонстрирована возможность того, что костные поражения были вызваны *бациллой Пфелфера*. Это был ребенок 16 месяцев с эпифизитом верхнего конца большеберцовой кости. Воспаленная область была вскрыта, и был обнаружен гной. Мазок на тот момент показал *B. influenzae*, которая была выращена в чистой культуре.

Наиболее интересным осложнением, отмеченным в нескольких наших случаях, была преходящая глюкозурия. Первым случаем, который привлек наше внимание, была женщина среднего возраста, жаловавшаяся на ухудшение зрения. При офтальмоскопическом исследовании был обнаружен папиллит легкой степени. Это привело к тщательному изучению мочи, в которой в течение трех дней было обнаружено небольшое количество сахара, хотя гликозурия быстро исчезла при сокращении потребления углеводов, зрение восстанавливалось более медленно. Фактически, прошел почти месяц, прежде чем симптомы и признаки изменения сетчатки полностью исчезли. В этой связи интересно вспомнить аналогичные случаи, упомянутые в «Системе медицины» Олбатта, т. VI, посвященной гриппу, после эпидемии 1890 года в Англии. Другие случаи преходящей глюкозурии не сопровождались изменениями зрения. Мы не считаем их истинными случаями сахарного диабета. Во всех случаях также отмечалась преходящая гипергликемия.

Беременность

Состоянием, которое вряд ли можно считать осложнением гриппа, но которое, тем не менее, было важным фактором, повышающим смертность среди женщин, была беременность. Среди случаев, включенных в это исследование, было пять беременных женщин, которые поступили в больницу и были направлены к врачу. Как только возникало осложнение, связанное с беременностью, их направляли в акушерское отделение. Из-за большой нагрузки по уходу за пациентами с гриппом и из-за нехватки врачей и медсестер мы не смогли проследить за этими случаями достаточно внимательно, чтобы предоставить такие точные данные, как хотелось бы. Три женщины перенесли выкидыш или преждевременные роды. К счастью, только одна из них умерла. Две женщины, у которых не было выкидыша, выздоровели и покинули больницу в хорошем состоянии.

В ходе консультаций с акушерами мы очень скоро пришли к выводу, что беременная женщина находится в действительно опасном состоянии, если она заразилась гриппом. У нее была высокая вероятность прерывания беременности в разгар инфекции, независимо от того, как недавно или как давно наступила беременность. Если беременность не прерывалась, шансы на выздоровление были меньше, чем у небеременных женщин; если беременность прерывалась, шансы на выздоровление были еще меньше. Беременной женщине с пневмонией можно было дать очень мало надежды на выздоровление. Я благодарен доктору Полу Титусу из акушерского отделения медицинского факультета Университета Питтсбурга за отчет, в котором описаны случаи, с которыми он и его ассистент, доктор Дж. М. Джеймисон, столкнулись во время этой эпидемии. Доктор Титус был так любезен, что включил в свой отчет некоторые выводы, заслуживающие внимания. Отчет выглядит следующим образом: «Серия из 50 случаев на всех стадиях беременности. Прерывание беременности произошло в 21 случае, или 42 процентах; в 29 случаях, или 58 процентах, беременность не прерывалась. Смертность беременных женщин, заболевших эпидемическим гриппом, выше, чем у обычных людей, даже если их беременность протекает без осложнений, поскольку 14 из 29 женщин, у которых беременность не прерывалась, умерли, что составляет 48,3 %. Если беременная женщина теряет ребенка или у нее начинаются роды, смертность увеличивается до 80,9 % (17 из 21, у которых беременность была прервана, умерли). Срок беременности имеет меньшее влияние на исход, чем само прерывание. Из 10 доношенных детей 3 выжили, а 7 умерли после родов.

«Двумя основными особенностями этого состояния как осложнения беременности являются: во-первых, беременные женщины, заболевшие эпидемическим гриппом, подвержены прерыванию беременности (42 процента аборт, выкидышей или преждевременных родов); во-вторых, прогноз, который и без того является серьезным из-за беременности, становится еще более серьезным в случае прерывания беременности.

Причина частоты прерывания беременности, вероятно, заключается в сочетании нескольких факторов: (1) Теория Брауна-Секвара о том, что снижение содержания углекислого газа в крови вызывает сильные сокращения матки, достаточные для вызывания родов. (2) Токсемия вызывает гибель плода, особенно если он не созрел, когда он действует как инородное тело и выталкивается (10 преждевременных плодов родились мертвыми, а 1 родился живым, хотя 9 из 10 доношенных плодов родились живыми и выжили).

«Причина частоты смерти после прерывания беременности, по всей вероятности, также связана с сочетанием факторов: (1) Шок, связанный с родами. (2) Увеличение содержания углекислого газа в крови, уже перегруженной из-за недостаточности пораженных дыхательных органов, в результате мышечной работы. (3) Внезапное снижение внутрибрюшного давления в результате родов. (4) Снижение артериального давления в результате кровотечения при родах. (5) Нагрузка родами на уже поврежденный миокард».

Если бы год назад кто-то сказал, что может произойти эпидемия, которая приведет к смерти 60% всех зараженных беременных женщин, это было бы сочтено слишком маловероятным, чтобы заслуживать какого-либо внимания. Хотя влияние острых инфекционных заболеваний на беременность составляет важную главу в патологии беременности, похоже, что специалисты, и акушеры в том числе, никогда не осознавали, насколько пагубными и трагическими могут быть последствия эпидемии гриппа для общества. Исходя из опыта предыдущих эпидемий, мы не можем не считать, что инфекция в ходе нынешней эпидемии гриппа () была необычайно смертоносной.

Уитридж Уильямс («Учебник акушерства») говорит о прерывании беременности в 6 из 7 случаев по данным одного наблюдателя и в 16 из 21 случаев по данным другого, в то время как третий обнаружил только два случая из 41. Однако ни один из этих авторов не упоминает о случаях смерти.

Последствия

Говоря о некоторых сопутствующих состояниях гриппа, трудно понять, следует ли считать их осложнениями или последствиями. Патологический процесс, безусловно, имел свое начало в гриппе, но порой, по-видимому, переходил в неактивную стадию. Пациент обычно не имеет каких-либо специфических симптомов гриппа, но в течение длительного времени сохраняет другие симптомы, связанные с различными органами, или он может находиться в нормальном состоянии в течение более или менее длительного периода, а затем внезапно развивать симптомы, по-видимому, не связанные с предыдущей инфекцией. Возможно, все такие состояния, которые следовали за лихорадочным приступом, будь то сразу или через некоторое время, следует рассматривать как последствия, и поэтому я буду говорить о них как о таких.

Первыми и, вероятно, наиболее интересными и запутанными являются состояния, обнаруживаемые в легких после гриппа. Хронический бронхит, старая бронхоэктазия или предыдущее туберкулезное поражение на любой стадии могут проявляться острыми симптомами и признаками, которые трудно интерпретировать. В каждом отдельном случае всегда возникает вопрос: является ли это процессом, вызванным недавним гриппозным приступом, или он был до приступа? Является ли он стрептококковым, пневмококковым или туберкулезным? История предыдущих заболеваний легких может помочь в постановке диагноза. История тяжести гриппа мало помогает, потому что за самым легким приступом могут последовать самые глубокие изменения в легких, а самый тяжелый приступ с историей явной легочной инфекции может не оставить в легких следов предыдущей патологии. Физикальное обследование, конечно, помогает определить, находится ли поражение в верхушках или в основании, и на основании этого можно сделать достаточно надежный вывод о том, является ли оно результатом предыдущего туберкулезного поражения или недавней гриппозной инфекции. Рентгенолог почти полностью полагается на эту локализацию. Если линейные полосы находятся только на верхушке, то, вероятно, это туберкулез; но если они находятся только у основания или также у основания, то, скорее всего, это гриппозное поражение легких. Фактически, рентгенолог, располагая имеющейся информацией, готов признать, что в таких случаях очень трудно однозначно говорить о состоянии легких. Возможность спутать постгриппозное поражение легких с туберкулезным не является особенностью этой эпидемии. После эпидемии 1889 и 1890 годов то же самое наблюдали клиницисты. Доктор Роланд Г. Куртин из Филадельфии в 1892 и 1893 годах провел серию клинических исследований в Филадельфийской больнице, в которых он говорил о «небациллярной форме туберкулеза» и показывал один за другим случаи, которые, по его словам, можно было бы диагностировать как туберкулез легких, но из-за недавней эпидемии и отсутствия туберкулезной палочки он диагностировал их как постинфлюэнзное поражение легких.

На нынешнем этапе наших знаний многие из этих случаев постинфлюэнцального легочного заболевания не будут диагностированы правильно, пока не пройдет достаточно времени, чтобы легкие очистились или туберкулезная палочка появилась в мокроте. Мы хотели бы подчеркнуть важность в настоящее время обнаружения туберкулезной палочки

во всех подозрительных легочных поражениях, прежде чем давать положительное заключение о туберкулезной природе, даже если физические признаки очень четкие.

Другая группа осложнений связана с нарушением функции щитовидной железы или эндокринной системы в целом. После эпидемии было зарегистрировано несколько пациентов, у которых наблюдалось увеличение ранее нормальной щитовидной железы или более значительное увеличение ранее гипертрофированной железы (). Аналогичным образом появлялись симптомы гипертиреоза, новые у одних и рецидивирующие у других.

У некоторых из них наблюдалось нарушение углеводного обмена, о чем свидетельствовали периодическая глюкозурия и повышение уровня сахара в крови, или возможное нарушение функции надпочечников, выявленное при подкожном введении адреналина (тест Гетча). При применении этого теста у пациентов после гриппа выяснилось, что вся эндокринная система находилась в состоянии дисбаланса.

Нам кажется вполне вероятным, что так называемые психоневрозы, в которых важную роль играют усталость, нервозность, раздражительность и тахикардия, также могут быть объяснены таким же образом. Они составляют группу последствий, которые часто наблюдались после предыдущих эпидемий и которые вновь выходят на первый план.

Мы считаем, что ввиду явного отсутствия какой-либо специфической патологии желудочно-кишечного тракта и его придатков во время приступа гриппа, последствия, связанные с пищеварительной системой, в значительной степени обусловлены обострением предыдущих физиологических нарушений или патологических процессов. У пациента с ранее перенесенной язвой желудка происходит рецидив язвы. У пациента с инфекцией желчных путей происходит острое обострение или может возникнуть приступ желчной колики. Фактически, после эпидемии, по-видимому, было гораздо больше случаев такого рода, чем до нее, и большинство пациентов датируют время начала заболевания периодом вскоре после выздоровления от гриппа.

По нашему опыту, очень немногие пациенты, если таковые вообще были, демонстрировали последствия заболеваний сердечно-сосудистой или мочеполовой систем. Возможно, они проявятся позже, когда будут зарегистрированы более отдаленные последствия острой инфекции.

Очень распространенным, но более или менее интересным последствием является склонность к фурункулезу. Наше внимание особенно привлекла сопутствующая гипергликемия. Показатели сахара в крови варьировались от 0,2 до 0,41. Гликозурии, ацетона или диацетиловой кислоты не наблюдалось. Мы не можем предложить никакого объяснения этому явлению, хотя можно легко развить множество привлекательных теорий. Можно добавить, что гипергликемия легко снижалась при уменьшении потребления углеводов, что также оказывало лечебное действие на фурункулез.

Наконец, мы хотели бы упомянуть об особой эпидемии, которая, по-видимому, наблюдалась во всем мире, — летаргическом энцефалите. Мы ни в коем случае не утверждаем, что эта болезнь является последствием гриппа, но никто не будет отрицать, что она имеет своеобразную временную связь с эпидемией и, кроме того, что ее распространение, по-видимому, идентично. Ее бактериология, по-видимому, неизвестна. Ее локальная патология в среднем мозге не является особенной и не отличается от энцефалита, вызываемого известными организмами. Мы наблюдали пять случаев; трое из них, несомненно, перенесли грипп, в то время как у двух других не было даже малейших признаков какого-либо заболевания до наступления приступа. Все эти пациенты выздоровели. Было отмечено, что после эпидемии 1890 года в Европе наблюдалось клиническое состояние, очень похожее на то, что в настоящее время называется летаргическим энцефалитом.

Прогноз и смертность от гриппа

При постановке прогноза по гриппу необходимо учитывать особенности проявления заболевания, особенно возможные и внезапные изменения, которые могут произойти в легких. Признаки, которые позволяют считать прогноз серьезным, возникают примерно в следующем порядке, который также соответствует степени тяжести симптомов. Во-первых, *цианоз*. Он обычно появлялся довольно рано и считался предвестником () определенной легочной инфекции. Возможно, это был лишь симптом «мокрого легкого», о котором уже упоминалось, но за ним обычно следовала четко распознаваемая патология в грудной клетке (), что сразу же делало прогноз неблагоприятным. Во-вторых, *продолжение повышенной температуры*. Если температура опускалась до нормы через три или четыре дня, прогноз, конечно, был благоприятным; но если она снова поднималась или не опускалась в течение этого времени, вероятность поражения легких была высока, даже если признаки в грудной клетке были отрицательными или соответствовали только острой бронхиту. Однако, как ни странно, когда были выявлены определенные признаки поражения грудной клетки, высокая температура или ее продолжительность не были столь важным прогностическим фактором. В-третьих, *учащение пульса*. Как отмечалось ранее, пульс был необычно медленным, даже если пациент казался в крайне тяжелом состоянии; однако когда он начинал учащаться, состояние обычно было очень серьезным. В-четвертых, *степень поражения легких*. Это имело очень небольшое прогностическое значение. Обе нижние доли могли быть твердыми, но если не было цианоза, а пульс и дыхание были удовлетворительными, прогноз был довольно хорошим. С другой стороны, могло быть самое незначительное поражение легких, но если пульс был учащенным и присутствовал цианоз, прогноз был тяжелым. В-пятых, *депрессия и ступор*, или потеря так называемого «морального духа». Если пациент оставался в ясном уме, бодрым и полным надежды, независимо от степени поражения или тяжести симптомов, перспективы выздоровления были лучше. Конечно, это не является особенностью гриппа, но во время эпидемии это казалось особенно поразительным. В-шестых, *постепенное учащение дыхания*, которое часто составляло не более двух ударов в минуту в день, если оно прогрессировало, даже при отсутствии других неблагоприятных признаков, свидетельствовало о серьезном прогнозе.

Смертность среди гражданского населения по сравнению с солдатами была чрезвычайно высокой. Первые случаи заболевания мы наблюдали среди солдат, поступивших в госпиталь. Это были прекрасные здоровые молодые люди, каких только можно себе представить. Они поступили в госпиталь на относительно ранней стадии инфекции. После первой недели казалось, что наш опыт будет совершенно отличаться от опыта других местностей, поскольку у нас было очень мало смертей. Через неделю смертность начала расти, но никогда не достигала такого высокого уровня, как среди гражданского населения, что видно из приведенных ниже цифр.

Из 153 солдат 87 не имели поражения легких, и из них никто не умер; 66 имели поражение легких, и из них 16 умерли. Смертность среди 153 человек составила 10 процентов. Из 394 гражданских лиц 157 не имели поражения легких, и из них 1 умер; 237 имели поражение легких или другие осложнения, и из них 93 умерли. Смертность среди 394 человек составила 23,6 процента.

Как видно, смертность среди гражданских лиц была более чем в два раза выше, чем среди солдат. Уже упоминалось, что солдатам было приказано немедленно обращаться в больницу. Гражданские пациенты, напротив, поступали в больницу позже, некоторые из них появлялись уже с серьезными осложнениями. Еще одним фактором, определяющим смертность, был возраст пациентов. Возраст солдат колебался от 18 до 34 лет, средний возраст составлял 20 лет. Возраст гражданских лиц колебался от 6 месяцев до 73 лет,

средний возраст составлял 30 лет. В целом, чем старше был пациент, тем выше была смертность.

Третьим фактором, который следует учитывать при определении фактической смертности, являются поздние осложнения и последствия. Приведенные цифры относятся к 547 пациентам, 110 из которых умерли в больнице Mercy, а 437 были выписаны из нее в период с 22 сентября по 30 ноября 1918 года, то есть в течение карантина. Выписанные пациенты были на ногах в течение недели или 10 дней перед выпиской из больницы. Исходя из нашего опыта работы с пациентами, перенесшими грипп, поступившими в больницу Mercy Hospital после 30 ноября, мы считаем, что у некоторых пациентов, выписанных из больницы до 30 ноября как выздоровевшие (), позже могли развиваться осложнения, которые могли привести к летальному исходу. На данный момент не существует системы наблюдения, которая позволила бы нам однозначно и статистически достоверно говорить о текущем состоянии выписанных пациентов.

На основании данной подборки данных невозможно сделать более конкретные выводы, но мы не можем не высказать свое мнение о том, что в клиническом исследовании этой недавней эпидемии мы обнаруживаем очень малое количество фактов, которые не были бы замечены врачами во время предыдущих эпидемий.

МОЧА И КРОВЬ ПРИ ЭПИДЕМИИЧЕСКОМ ГРИППЕ

ПИТЕР И. ЗИДИК, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ

Эпидемический грипп, в отличие от других острых инфекционных процессов, таких как дифтерия и скарлатина, по-видимому, поражает почки довольно мягко. Это утверждение относится только к неосложненным случаям, поскольку другие бактериальные или токсические агенты играют определенную роль в нефритах, которые так часто возникают при пневмонии или других осложнениях, следующих за гриппом. Однако верно, что во многих простых эпидемических случаях имеются признаки преходящего легкого нефрита или, возможно, более правильно сказать, нефроза. Некоторые авторы наблюдали альбуминурию в 80 % случаев, в то время как в других отчетах частота встречаемости варьируется от 4 до 66 %. При приведении этих цифр не всегда указывается, что у пациентов клинически не наблюдалось распространенного осложнения — пневмонии. Выводы различных наблюдателей сильно различаются, но все они сходятся в том, что острый нефрит как серьезное осложнение встречается довольно редко.

В литературе о прошлых эпидемиях общепризнанным является наличие альбумина в моче на острой стадии заболевания. Во многих случаях это не получило никакого дальнейшего внимания или комментариев, кроме «лихорадочной альбуминурии». Также упоминалось о связи с редкими гиалиновыми и гранулярными цилиндрами. Впечатляет тот факт, что более старые наблюдатели уделяли мало внимания результатам анализа мочи. Также кажется верным, что нефрит как клиническое явление не склонен сопровождать эпидемии. В целом, наши выводы по последней эпидемии примерно такие же.

Данные для этой статьи были получены в результате исследования 994 образцов мочи 750 пациентов; из этого числа 517 образцов были исследованы в больнице Magee, где лечились члены S. A. T. C., все молодые мужчины, а 447 образцов — в больнице Mercy, где, помимо S. A. T. C., лечились мужчины, женщины и дети. В связи с большим объемом материала и работой, как правило, от каждого пациента исследовали только один образец мочи, но в случаях, когда подозревались осложнения, проводили повторные ежедневные исследования. Мы сгруппировали наши результаты в таблицы, чтобы различные моменты были более понятными.

В таблице I приведены результаты анализа мочи пациентов с неосложненным гриппом, госпитализированных в отделения больницы Mercy Hospital. Ни у одного из этих пациентов не развилась пневмония, и после прохождения обычного курса лечения все они выздоровели. Мы хотели бы обратить внимание на тот факт, что у 25 % пациентов была обнаружена альбуминурия. Количество альбумина никогда не было чрезмерным и очень часто было чуть больше слабого следа. С другой стороны, у нас было несколько пациентов, у которых было известно о наличии предшествующего поражения почек, и, естественно, в этих случаях наблюдалось сильное помутнение альбумина. Альбуминурия почти всегда была временным явлением, продолжающимся только в острой фазе заболевания, и по праву относилась к классу фебрильной альбуминурии. Мы считаем это скорее признаком нефроза, чем нефрита. Как правило, альбумин появлялся после того,

как лихорадка продолжалась не менее двух-трех дней. Редко встречались случаи кратковременных приступов гриппа, когда температура нормализовалась менее чем за 72 часа. Для развития нефроза, по-видимому, необходим определенный временной фактор. Еще одним моментом, представляющим интерес с точки зрения « », является относительно частое наличие эритроцитов и лейкоцитов в моче в первые дни заболевания. Возникает вопрос, аналогично ли это кровотечению из носа и легких, которое так часто встречается в начале заболевания. Эритроциты были обнаружены при микроскопическом исследовании, и только в очень редких случаях мы сталкивались с дымчатой мочой.

ТАБЛИЦА I

АНАЛИЗ МОЧИ В СЛУЧАЯХ НЕОСЛОЖНЕННОГО ГРИППА В БОЛЬНИЦЕ МЕРСУ

День заболевани я	Общее количеств о образцов	УДЕЛЬНЫЙ ВЕС				Альбуми н	Эритроцит ы	Цилиндр ы						
		1001 -10	1011 -20	1021 -30	1031 -40									
		2	118	8	31									
		3	97	8	15				61	18	2	17	8	
		4	51	9	22				62	12	2	1	11	
		5	24	4	2					3	0			
		6	11						17	3	11	7		
		7	25		10				14	4	5	3	4	
		8	12		2				8	3	4			
		9	4		2				14	1	8			
		18	2		1				8	2	6		3	
									1	1	2			
									1					
	Итого		344	29	95				18	4	8	3	2	
									6	4	8	7	6	

ТАБЛИЦА II

АНАЛИЗ МОЧИ В СЛУЧАЯХ НЕОСЛОЖНЕННОГО ГРИППА В БОЛЬНИЦЕ МАГИ

День заболевани я	Общее количеств о образцов	УДЕЛЬНЫЙ ВЕС				Альбуми н	Эритроцит ы	Цилиндр ы						
		1001 -10	1011 -20	1021 -30	1031 -40									
		1	101	6	22									
		2	127	1	17				49	2	4	5		3
		3	82	3	13				75	34	1	3		3
		4	36	1	14					3				
		5	40	2	9				55	11	1	1	4	
		6	23	1	5					3				
		7	5		1				18	3	4		2	
		8	5	1					24	5	6	1	2	
		9	2	1					15	2	7	1	3	
		10	10	1	3				4		3		2	
									4					
									1					
									5	1	2		1	

11	3		
12	3		1
13	1		1
14	1		
15	5		1
Итого	447	17	87

3		2		1
2		2	1	
3				
1				
4				
26	8	5		2
3	0	7	4	1

Результаты, представленные в таблице II, иллюстрируют результаты анализа мочи в больнице Magee и, как и в предыдущей таблице, включают случаи гриппа, не приведшие к развитию пневмонии. Исследуемые образцы были взяты у молодых здоровых мужчин в возрасте от 20 до 32 лет () и показали наличие альбумина в 13% случаев. Вероятно, именно возрастной фактор объясняет более низкую частоту альбуминурии в этой группе.

ТАБЛИЦА III

АНАЛИЗ МОЧИ В СЛУЧАЯХ ПНЕВМОНИИ (ГРИППА) В БОЛЬНИЦЕ МЕРСИ

День заболевани я	Общее количеств о образцов мочи	УДЕЛЬНЫЙ ВЕС				Альб .	Эритроцит ы	Цилиндр ы						
		1001	1011	1021	1031									
		-10	-20	-30	-40									
	1	47	4	14					25	2	36	7	6	
	2	22	1	8					9	4	19	1	4	
	3	9	2	3					3	1	7	1		
	4	6	1	3					2		4	1		
	5	6	1						5		5		1	
	6	16	2	7					7		13	2	7	
	7	9		5					3	1	8			
	8	3		1					2		3			
	9	3		2							2			
	10	1									1			
	11													
	12	3		2					1		2			
	13	4		1					3		3		1	
	14	2							2		2			
	15													
	16													
	17													
	18	1							1		1			
	19													
	20	1		1										
	Итого	133	11	47					6	8	10	1	1	
									3		6	3	9	

В таблице III приведены результаты анализа мочи пациентов с диагнозом «гриппозная пневмония». В этой таблице термин «день заболевания» обозначает день, когда были обнаружены физические признаки пневмонии, а не день, когда пациент заболел гриппом. Частота альбуминурии — 79 % — очень высока, в то время как частота появления цилиндров и эритроцитов низкая. Эти результаты вполне соответствуют ожиданиям. Поскольку мы заметили, что на поздних стадиях неосложненного гриппа наблюдается более выраженная тенденция к проявлению изменений в моче, то, скорее всего, при пневмонии, следующей сразу за эпидемическим заболеванием, можно обнаружить значительные нарушения мочевого выделения. Пневмококковая пневмония часто сопровождается альбуминурией (). Поэтому, когда имеются как гриппозные, так и

пневмококковые этиологические факторы, вполне естественно, что у большинства пациентов наблюдаются признаки нарушения функции почек. Количество альбумина, хотя и было в целом больше, чем при неосложненном гриппе, не было чрезмерным. Иногда его количество было чуть больше следового. Мы отметили относительную редкость цилиндров — состояние, которое сильно отличается от нашего прошлого опыта с обычной долевой пневмококковой пневмонией. У нас есть значительные положительные доказательства преходящего характера этого поражения почек, но нет сомнений в том, что время, необходимое для нормализации мочи, после пневмонии более длительное, чем после неосложненного гриппа. Мы наблюдали только один или два случая, когда пациенты впоследствии вернулись к нам с клиническими признаками острого нефрита. Фактически, просматривая наши больничные записи за зиму и весну, мы отметили, что было госпитализировано необычно мало пациентов с острым нефритом. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что, как отмечалось в прошлом, почки не являются уязвимым органом при этой эпидемической болезни.

ТАБЛИЦА IV

АНАЛИЗ МОЧИ В СЛУЧАЯХ ПНЕВМОНИИ (ГРИППА) В БОЛЬНИЦЕ МАГИ

День заболевания	Общее количество образцов мочи	Удельный вес				Альб.	Р.Б.К.	Слитки							
		1001– 10	1011– 20	1021– 30	1031– 40										
	1	3							2	1	1			1	
	2	12		1					10	1	8			6	
	3	4							4		1	1		1	
	4	9	1	2					4	2	6			6	
	5	8		4					4		6			5	
	6	8		5					3		7	2		6	
	7	4		2		Альб.	Р.Б.К.	Слитки	2		3			2	
	8	10		2					8		5	2		5	
	9	4		2					2		4	3		4	
	10	6		1					5		6	3		5	
	11	1		1							1			1	
	12	1		1							1				
	13														
	14														
	15	2		2							1			1	
	Итого	70	1	20					45	4	49	11		40	

В таблице IV приведены результаты анализов, полученных в больнице Magee от пациентов с диагнозом «пневмония». Результаты этих молодых студентов были очень похожи на результаты предыдущей таблицы, где были представлены все возрастные группы. Однако чаще отмечались цилиндры и эритроциты.

Из четырех таблиц мы можем отметить один или два общих факта. При остром неосложненном гриппе альбуминурия встречалась 57 раз в 447 образцах, или 13 процентах, в больнице Magee. Здесь мы имели дело исключительно с молодыми взрослыми. В больнице Мерсу было зарегистрировано 88 положительных результатов на альбумин в 344 образцах, или 26 процентов, у пациентов всех типов. Общее количество исследованных образцов составило 781, из которых 141, или 17 процентов, показали наличие альбумина.

С появлением пневмонии частота альбуминурии увеличилась. В больнице Magee она наблюдалась 49 раз из 70 обследований, или 70 процентов; в то время как в больнице

Мерсу 106 положительных результатов было обнаружено в 133 исследованных образцах, что составляет 79 процентов. Таким образом, совокупные цифры показывают 155 из 203, или 76 процентов.

По нашим данным, частота альбуминурии во всех фазах эпидемии составила бы 400 из 994 образцов, или 40 процентов.

Красные кровяные тельца присутствовали в 5% случаев гриппа и в 11% случаев пневмонии. Это всегда было микроскопическим наблюдением, за исключением случаев с легким дымчатым окрашиванием мочи. Даже при микроскопическом исследовании красные кровяные тельца не были многочисленными. Мы отмечали их иногда на довольно ранней стадии заболевания в некоторых тяжелых случаях, сопровождавшихся носовым кровотечением и кровавой рвотой. Возможно, раннее появление эритроцитов в моче можно рассматривать как состояние, аналогичное только что упомянутому, хотя мы никогда не видели ничего, что указывало бы на свободное кровотечение из почек. Вероятно, лучше рассматривать эритроциты как проявление острого нефроза токсического происхождения.

В 35 % случаев с альбуминурией были обнаружены цилиндры. Мы склонны считать, что это наблюдение несколько занижено, но в то же время мы отметили, что при неосложненном гриппе часто наблюдается альбумин без цилиндров. Нас также поразили тот факт, что цилиндры не были столь заметной особенностью при гриппозной пневмонии, как при явной долевой пневмонии, имеющей в основном пневмококковое происхождение.

В ходе рутинных обследований было обнаружено несколько случаев преходящей глюкозурии. Их преходящий характер был наиболее заметной особенностью. Количество сахара было очень умеренным — наши показатели никогда не превышали 1 % — и суточное количество мочи всегда находилось в пределах нормы. Ацетон и диацетиловая кислота отсутствовали. Несколько наблюдений за уровнем сахара в крови показали его повышение (от 0,2 до 0,25), которое легко нормализовалось после лечения. Клинически эти случаи не были классифицированы как сахарный диабет, а скорее как нервное осложнение гриппа, каким-то образом затрагивающее углеводный обмен, вероятно, через центральную нервную систему. Один случай, представляющий особый интерес, о котором упоминается в другом месте, был связан с гликозурией и почти полной слепотой из-за очень интенсивного отека зрительного нерва. Сахар (1%) был обнаружен в день поступления в больницу, в то время как в следующие два дня было отмечено лишь его следы, и с тех пор в моче сахар не обнаруживался. Сколько дней сахар присутствовал до поступления в больницу, мы не можем сказать, но мы могли проследить потерю зрения почти до дня ее начала, который был за три недели до нашего первого обследования. Симптомы со стороны глаз были единственными жалобами. Пациентка перенесла умеренно острый приступ гриппа чуть более чем за две недели до появления первых признаков потери зрения. Можно добавить, что зрение постепенно вернулось к норме через несколько недель после поступления в больницу. Уровень сахара в моче и крови был нормальным при общей диете в течение одного месяца пребывания в больнице. К сожалению, у нас нет дальнейших данных об этой пациентке в отношении мочи, но ее зрение по-прежнему остается нормальным. Случаи этого типа наблюдались в Англии после эпидемии 1890 года и упоминаются в книге Оллбатта «Система медицины», т. I, посвященной гриппу. В других случаях гликозурии у нас не наблюдалось изменений в глазном дне. Гликозурия и гликемия были преходящими, и мы считаем, что они не являются признаками сахарного диабета. Большинство пациентов этой группы давно выздоровели после приступа гриппа и поступали в больницу, как правило, для лечения различных нервных расстройств, которые порой напоминали неврит, или же

наблюдались проявления общей нервозности, схожие с гипертиреозом. По всей вероятности, мы имели дело с гипергликемией, связанной с гиперактивностью щитовидной железы. Таким образом, в конце концов, глюкозурия, хотя и редкая, не вызывает недоумения. Мы утверждаем, что наблюдали симптомы и признаки токсического зоба, напрямую связанные с эпидемией гриппа « », и, по крайней мере временно, можно с полным основанием считать, что щитовидная железа является причиной нашей преходящей глюкозурии.

В связи с положительными результатами анализов на сахар мы имели множество отрицательных примеров, представляющих почти такой же интерес. Фурункулез является очень распространенным последствием эпидемии. Хорошо известно, что при фурункулезе наблюдается гипергликемия, но нет глюкозурии и ацетона или диацетиловой кислоты в моче. Все наши показатели уровня сахара в крови были выше нормы, а иногда необычно высокими. Они варьировались от 0,2 до 0,41. Последнее необычно высокое значение было у молодого врача с рецидивирующим фурункулезом после гриппа. Гликозурии не наблюдалось ни в одном случае. Исключение углеводов из рациона не только привело уровень сахара в крови к норме в течение недели, но и способствовало излечению фурункулеза, хотя и за более длительный срок. Во всей этой группе мы не наблюдали случаев полиурии или гликозурии.

Гематология

Как показывает литература, существует очень мало свидетельств того, что в ходе прошлых эпидемий гриппа проводились специальные исследования крови. Несколько упоминаний об изменениях в количестве клеток было сделано в связи с последней эпидемией (1890 г.), но, как правило, это были очень краткие заявления. Кабот отмечает нормальное количество лейкоцитов в двух третях случаев и умеренное увеличение в остальных. Несколько наблюдателей обращают внимание на лейкопению в период пика заболевания с последующим повышением после снижения температуры до нормы. Согласно Ридеру и Герману (*American Journal of Medical Science*, 1893, sv. 696), количество лейкоцитов не увеличивалось при простом гриппе и только очень незначительно при пневмонии, следующей за этим заболеванием. Герман также заметил снижение количества лейкоцитов при пневмонии, заканчивающейся летальным исходом. Это открытие было одним из немногих, зарегистрированных во время эпидемии 1890 года. Эмерсон (*Emerson Clinic Diagnosis*, 1911, 558) обнаружил, что почти в половине случаев гриппа количество лейкоцитов превышало 10 000, а в некоторых случаях достигало даже 25 000. Он также отмечает, что в начале заболевания количество лейкоцитов может быть низким, от 3000 до 5000, но обычно оно резко повышается, а затем снова снижается, когда температура возвращается к норме. Он подчеркивает важность получения кривой лейкоцитов для каждого случая, чтобы получить истинную картину происходящих изменений. Прошлая эпидемия дала много наблюдений по этому вопросу. Они несколько различаются, как и следовало ожидать, но общий фактор, по-видимому, более или менее базовый, а именно: лейкопения или нормальное количество лейкоцитов является наиболее значимым показателем крови, который мы имеем при неосложненном гриппе. Кроме того, лейкоцитоз довольно широко, и, как мы полагаем, правильно, интерпретируется как свидетельство вторичного бактериального заражения в этой конкретной эпидемии, обычно дыхательной системы. Лейкопения является такой же частью клинической картины гриппа, как и брюшного тифа. Лейкоцитоз всегда означает вторичное заражение другими организмами.

Во время недавней эпидемии клиническая лаборатория медицинского факультета Университета Питтсбурга провела 747 анализов крови у пациентов с гриппом. В большинстве случаев анализы крови проводились в плановом порядке, а повторные анализы делались только у отдельных пациентов.

ТАБЛИЦА V

БОЛЬНИЦА МЕРСИ						БОЛЬНИЦА МАГИ			
Количество лейкоцитов.	Грипп	Инфлюэнца.	Инфлюэнца. Комплекс.	Всего	%	Инфлюэнца. Влияние. Период. Завершение.	%	Всего	%
2000 или менее		2		2		1		3	
2000—3000	3	3	1	7		13		20	
3000—4000	7	12	4	23		34	2	57	3
4000—5000	14	13	9	36		41	8	77	2
5000—6000	17	16	6	39		42		81	
6000—7000	15	13	6	34				59	93
7000—8000	7	8	5	20	38		36		56
8000—9000	8	14	8	30			37		67
9000—10000	15	9	8	32		40	39		71
10000—12000	4	12	9	25			20		44
12000—	1	1	8	10				28	3

14000							8						
14000–							3						
16000	5	3	2	10		22	3						
16000–							2						
18000	3	2	2	7		16	3						
18000–							2						
20000	2	2	2	6		15	1						
20000–													
22000		1	1	2			4			6			
22000–													
24000			1	1			8	9					
24000–													
26000			1	1			4	5					
26000–													
28000							2	2					
28000–													
30000			1	1			3	4					
30000–													
32000								3		3			
32000–						2			5		3	3	
34000								3					
34000–													
36000								3		3			
36000–													
38000									3			2	
38000–								1		1			
40000													
40000–								2		2			
42000													
					287			46				74	
								0				7	

При неосложненном гриппе картина крови в норме по эритроцитам и гемоглобину, но лейкоциты имеют характерные изменения. Мы провели много наблюдений за эритроцитами, и со всех точек зрения картина выглядит нормальной. Аналогично, в оценках гемоглобина нет ничего значимого. В случаях, когда мы наблюдаем незначительные изменения в количестве эритроцитов и гемоглобина, вероятно, безопаснее не связывать эти изменения с эпидемией. У нас нет данных, свидетельствующих о вторичной анемии, вызванной первоначальным носовым кровотечением.

Лейкопения или нормальный показатель — это то, что следует наблюдать в большинстве неосложненных случаев гриппа. Мы почти готовы сказать, что любой показатель выше нормальных пределов означает вторичное бактериальное заражение. Показатель может оставаться низким на протяжении всего заболевания, быстро возвращаясь к норме по мере снижения температуры. Мы не считаем лейкоцитоз в конце эпидемического случая частью картины крови. По нашему опыту, в период выздоровления показатели возвращаются к норме и остаются в пределах нормы. Очень

часто скрытая инфекция пазух носа является причиной некоторых случаев лейкоцитоза после гриппа. Лейкопения может варьироваться от слегка пониженных показателей до уровня значительно ниже 2000. Большинство простых эпидемических случаев сопровождалось лейкопенией той или иной степени. Насколько мы можем судить, мы склонны полагать, что не следует придавать особого значения степени лейкопении как прогностическому фактору при неосложненном гриппе. Многие из самых легких клинических типов проявлялись очень низкими показателями и *наоборот*. Однако следует отметить прогностическую связь с падением уровня лейкоцитов при пневмонии, но об этом мы поговорим позже. Начало лейкопении соответствует началу заболевания. Она наблюдалась в самых ранних случаях, которые мы исследовали, и оставалась довольно стабильной, хотя у нас есть записи о ее небольших колебаниях в ту или иную сторону. Но в этом отношении необходимо помнить о личной погрешности при подсчете крови, а также, в частности, о погрешности приборов. Для тщательной работы следует использовать только те камеры для подсчета и пипетки, которые имеют сертификат Бюро стандартов. Продолжительность лейкопении была довольно близка к продолжительности заболевания.

Сколько случаев гриппа с продолжительностью болезни в несколько дней, с количеством лейкоцитов около 12 000, несколькими липкими хрипами в груди, но без признаков явного уплотнения, наблюдали клиницисты? Эти случаи заканчиваются выздоровлением без дальнейших изменений, и диагноз ставится как грипп без упоминания осложнений. При сборе отчетов о крови из этой группы 12 000 клеток, соответственно, должны рассматриваться как имевшие место при простом гриппе. Мы считаем, что это не случай неосложненного эпидемического заболевания. Существуют несомненные доказательства, признанные клиницистами, бронхолита; и сколько легких, показывающих бронхолит при вскрытии, не имеют бронхопневмонии? Правда, это может быть недоказуемо при физическом обследовании. Это часто является причиной многих высоких показателей в том, что, по-видимому, считается неосложненным гриппом.

Кровяная картина пневмонии, следующей за эпидемией, была более или менее постоянной, хотя в то же время показатели анализа крови могли быть совершенно разными. Результаты можно условно разделить на три группы: (1) лейкоцитоз, (2) лейкопения, (3) промежуточный или нормальный. Некоторые пневмонии можно было проследить на протяжении всего их течения по всем этим классам. Прежде чем обсуждать количество лейкоцитов, мы можем кратко отбросить другие фазы анализа крови, заявив, что эритроциты и гемоглобин не показали ничего особенного или каким-либо образом характерного при обычных исследованиях.

В качестве примера группы с лейкоцитозом рассмотрим пациента с острым гриппом, за которым последовала пневмония с последующим выздоровлением. В начале пневмонии отмечалась начальная лейкопения, постепенно или внезапно переходящая в очень умеренный лейкоцитоз (10 000–15 000). В ходе осложнения количество клеток в большинстве случаев увеличивалось, но редко превышало 20 000. При лизисе или кризисе количество клеток снижалось до нормального уровня, и к моменту исчезновения признаков поражения легких количество лейкоцитов было в пределах нормы или слегка превышало ее. Важным моментом, на наш взгляд, было то, что, несмотря на наличие лейкоцитоза, его показатели были далеки от тех, которые можно было бы ожидать при долевой пневмонии. Конечно, были несколько высоких показателей, но в целом по группе они были относительно низкими. Существует ряд вариаций этой формы картины крови, которые мы могли бы кратко рассмотреть. Мы наблюдали вторичное повышение лейкоцитарного показателя, сопровождающееся новым поражением легких. Этот тип

был наиболее склонен к развитию состояния, не поддающегося лечению, фиброзу и в конечном итоге к смерти, с постоянным умеренно высоким лейкоцитозом до самого конца. Другой вариант, которого мы научились бояться, — это падение лейкоцитов до нормального или ниже нормального уровня после первичного повышения, когда клиническое течение заболевания никоим образом не указывало на приближающийся кризис или лизис. По-видимому, чем дольше длился первичный лейкоцитоз, тем более серьезной была последующая лейкопения. Мы рассматриваем эту форму вторичной лейкопении, если можно использовать такой термин, как прогностический признак, имеющий определенную ценность. Как и при долевой пневмонии, высокий уровень лейкоцитов, как правило, является благоприятным признаком.

Вторая группа, или те, у кого лейкопения наблюдалась на протяжении всего течения заболевания, не была чем-то необычным. Это важный момент — фактически, одна из наиболее поразительных клинических особенностей эпидемии. Лейкопения в данном случае не имеет того прогностического значения, которое, по-видимому, имеет в группе, упомянутой выше. Мы наблюдали случаи, когда пациенты переносили пневмонию с 4000–5000 лейкоцитами относительно легко. Однако когда количество лейкоцитов падает до 3000 или ниже, можно с достаточной уверенностью сказать, что исход заболевания сомнителен, даже если общее состояние пациента в данный момент благоприятное. У пациентов с пневмонией из этой группы, которые умерли, количество лейкоцитов всегда снижалось до примерно 2000 клеток. У нас есть ряд наблюдений, сделанных за полчаса-четыре часа до смерти, которые показывают количество клеток, близкое к 2000, но никогда ниже этого числа. В случаях выздоровления количество клеток возвращается к норме, более или менее соответственно общей клинической картине.

О группе 3 нечего особо сказать, кроме того, что с одной стороны она склонна к лейкоцитозу, а с другой — к лейкопении. Эта группа включает значительное число случаев пневмонии. Мы не можем ничего сказать о относительной смертности этой группы. Развитие лейкопении в этих случаях после периода некоторой стабильности кривой лейкоцитов имеет плохой прогностический смысл. Нередко мы замечали довольно резкий скачок до 20 000 лейкоцитов во второй половине заболевания. Эта кривая почти всегда сохранялась до конца, который, как правило, был выздоровлением.

Нам не нужно подробно рассматривать влияние на количество лейкоцитов осложнений, не связанных с легкими. Острые синуситы в голове, средний отит и менингит всегда вызывали переменный умеренный лейкоцитоз. Изменение не было столь заметным при менингите, поскольку всем нашим случаям предшествовала пневмония, которая независимо вызывала легкую лейкоцитарную реакцию. В качестве осложнения пневмонии мы отметили резкое повышение после острого плеврита с выпотом, а также после начала эмпиемы. Эти осложнения, по-видимому, могли вызывать лейкоцитоз с большей вероятностью и легкостью, чем более серьезное пневмоническое состояние. Возможно, поскольку они возникали к концу инфекции, токсический фактор эпидемического гриппа был более или менее исчерпан, и вторичный возбудитель имел больше свободы для действия в обычном режиме.

Дифференциальный подсчет был проведен в 194 случаях, включая грипп, гриппозную пневмонию и осложнения гриппа. Мы взяли средний процент каждого типа клеток для групп, которые являются чисто числовыми подразделениями, основанными на подсчете лейкоцитов. В следующей таблице не проводится дифференциация по различным клиническим подразделениям эпидемии:

Лейкоциты 2000–8000.

Р. Е. Л.М. С.М. Транс.

Общее количество	86	66%	1%	13%	17%	3%
------------------	----	-----	----	-----	-----	----

Лейкоциты 8000–10 000.

	Р.	Е.	Л.М.	С.М.	Перевод
Всего 33	69%	1%	11%	16%	3%

Лейкоциты 10 000–20 000.

	Р.	Е.	Л.М.	С.М.	Транс.
Всего 45	76%	2%	10%	19%	3%

Лейкоциты 20 000–30 000.

	Р.	Е.	Л.М.	С.М.	Транс.
Всего 17	79%	2%	8%	7%	4%

Лейкоциты 30 000–40 000.

	Р.	Е.	Л.М.	С.М.	Транс.
Всего 13	85%	1%	5%	6%	3%

Дифференциальный подсчет в целом указывает на увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов по мере увеличения общего количества лейкоцитов. Это действительно то, чего и следовало ожидать. Также наблюдается увеличение количества крупных мононуклеарных клеток с небольшим уменьшением количества мелких мононуклеарных элементов, особенно при количестве ниже 10 000. Аномальные клетки встречались очень редко. Трудно сказать, что эпидемия имеет характерную дифференциальную картину крови, за исключением, возможно, увеличения количества крупных мононуклеарных клеток при низких показателях. Однако это может быть верно для любой лейкопении.

Выводы

1. Эпидемический грипп часто сопровождается преходящей легкой альбуминурией с небольшим количеством эритроцитов и цилиндров. Острый нефрит как клиническое явление, по-видимому, является лишь редким осложнением.
2. Эпидемический грипп имеет тенденцию вызывать лейкопению.
3. Лейкоцитоз при гриппе, как правило, указывает на вторичную инфекцию.
4. Пневмония, развивающаяся после гриппа, как правило, сопровождается лишь очень умеренным лейкоцитозом, в то время как, с другой стороны, наличие лейкопении отнюдь не является редкостью.

Мы выражаем огромную благодарность мисс Р. Томпсон, господам Моку, Фросту, Маршаллу и Скотту за их помощь в этой работе в больнице Маги.

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА

Автор: В. В. Г. МАКЛАХЛАН, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ

Можно честно сказать, что специфического лечения гриппа не существует. Возможно, мы ошибаемся, вводя в обсуждение, особенно в отношении лечения, столь определенный и неудовлетворительный вывод. Такое же заявление делалось после всех предыдущих пандемий, и возникает вопрос, будет ли подобное замечание применимо к следующему подобному бедствию. Последние два-три месяца должны привить медицинской профессии определенную скромность, которая должна стимулировать более острое чувство исследования, особенно теперь, когда в нашем распоряжении есть высокоорганизованные лаборатории, где нерешенные проблемы можно рассматривать практически под любым углом. Тем не менее, за исключением отдельных случаев, мы действительно объединяем наши силы для изучения этой болезни. Очевидно, что мимолетная эпидемия является чрезвычайно сложным предметом для изучения, особенно в период нехватки врачей. Однако можно ли надеяться, что в ближайшее время появятся некоторые исследования этой болезни, чтобы мы могли с уверенностью считать, что, по крайней мере, будут возможны профилактические или защитные меры?

Никто не может сказать, что тот или иной препарат не был тщательно испытан. Щелочи, салицилаты, жаропонижающие средства, хинин и седативные средства широко использовались как во время последней, так и во время нынешней эпидемии. Каждая группа препаратов имеет своих сторонников, хотя, по-видимому, общим правилом при этой эпидемии является как можно более редкое использование жаропонижающих средств (продуктов каменноугольной смолы). Из далекого прошлого у нас есть многочисленные записи о лечении. Уиллис (1658) подчеркивал значение потоотделения и использования потогонных средств, но в то же время он утверждал, что в легких случаях лечение следует оставить на волю природы; Сиденхэм (1675) отмечал значительную ценность свежего воздуха. Он также уделял больше внимания ограничению диеты и не одобрял использование обезболивающих средств. Из записей о прошлых эпидемиях можно сделать вывод, что многие общие принципы лечения были схожи с теми, которые популярны сегодня. Лекарственные средства, конечно, сильно различались, но перечислять их означало бы просто дать краткий обзор прогресса в терапии. Достаточно сказать, что с самых ранних дней грипп давал терапевтам широкие возможности для проверки своих средств.

Выдающееся респираторное осложнение, пневмония, добавило к болезни очень нежелательную фазу. Фактически, большая часть смертности была связана с этим серьезным осложнением. Некоторые интересные моменты были выявлены в сывороточной и кровеносной терапии этого типа пневмонии. Использование цельной крови или сыворотки от выздоравливающих пациентов в случаях пневмонии открывает новый и, вероятно, плодотворный способ лечения. Этот метод лечения, возможно, может быть применен в качестве экстренной меры при других заболеваниях, как было показано в случае скарлатины и полиомиелита. Мы также располагаем антипневмококковой

сывороткой для терапевтического использования. Лекарства и общее лечение пневмонии практически не изменились за последние две эпидемии.

Насколько нам известно, многообразные проявления эпидемии 1890 года с ее необычными нервными последствиями в значительной степени не наблюдались. Фактически, нынешняя эпидемия, по-видимому, относительно свободна от осложнений, кроме тех, которые возникают в легких во время острого течения болезни. Следовательно, по всей вероятности, будет меньше нервных последствий, которые необходимо лечить. Однако еще слишком рано надеяться, что нервная система останется незатронутой.

В другой части этого тома подробно обсуждается вакцинная терапия, поэтому мы не будем повторять то, что уже было изложено в той статье. Тем не менее, мы хотели бы подчеркнуть важность честных и точных клинических отчетов об использовании вакцин, чтобы установить их текущий статус в эпидемии гриппа. Переоценка и коммерциализация могут разрушить метод лечения, даже если он может быть ценным на определенном этапе заболевания. Если мы не будем тщательно взвешивать все «за» и «против» вакцинного лечения в этой эпидемии с чисто научной и беспристрастной точки зрения, мы просто будем несправедливы по отношению к общественности и к самим себе.

Лечение гриппа, как заболевание, представленное нам в этом сообществе, будет рассматриваться в трех разделах: острый грипп, пневмония и другие осложнения.

Острая форма гриппа

При лечении гриппа, независимо от того, является ли инфекция легкой или тяжелой, необходимо сделать одну важную вещь. Пациент должен как можно скорее лечь в постель. В большинстве случаев острых приступов человек ложился в постель по собственной воле, но, к сожалению, было слишком много случаев, когда пациент отказывался сдаваться, пытаясь, как мы говорим, бороться с приступом. Некоторым, казалось, удавалось это сделать. Но сколько из наших случаев смертельной пневмонии можно однозначно связать с этой группой легких или подострых предварительных течений? Независимо от того, насколько легким может показаться приступ, пациенту следует объяснить необходимость оставаться в постели до тех пор, пока пульс, дыхание и температура не вернуться к норме и не останутся в норме в течение как минимум пяти дней. В начале заболевания горячая ванна, с осторожностью, чтобы не замерзнуть, с последующим употреблением горячего лимонада и порошка Довера, приносила пациенту значительное облегчение.

Невозможно переоценить значение хорошего ухода. Медсестра должна следить за тем, чтобы пациент всегда был хорошо укрыт и находился в тепле, не позволяя ему даже вставать с постели, чтобы дотянуться до стакана с водой; также следует тщательно контролировать температуру в комнате. Главное — обеспечить достаточное количество свежего воздуха. Мы заметили, что пациент чувствовал себя более комфортно, если воздух был слегка подогрет. Воду следует давать через равные промежутки времени. Ни в коем случае нельзя позволять пациенту с острым гриппом вставать, чтобы пойти в туалет.

В начале заболевания и пока сохраняется лихорадка, аппетит практически отсутствует, но в случае такого острого заболевания не стоит беспокоиться о питании. Сначала можно давать молоко, сливки, какао, каши и фруктовые соки, а по мере спадания лихорадки рацион можно расширять. Мы обнаружили, что аппетит очень быстро возвращается к норме. Учитывая результаты анализа мочи, указывающие на легкий преходящий нефрит, следует избегать мясных бульонов до достижения стадии выздоровления. Мы очень

осторожно рекомендуем холодное обтирание при остром гриппе. Как правило, в этом нет необходимости. Лед на голове часто очень помогает при сильной головной боли, которая встречается очень часто. Мы считаем, что в лечении неосложненного гриппа важную роль играют именно вышеупомянутые меры. Большинство врачей согласятся с этим. Однако, когда мы переходим к лекарственной терапии, мы вступаем в область личных предпочтений и антипатий в отношении лекарств и методов их применения.

Мы ни в коем случае не намерены высказывать свои взгляды в догматичной манере, а также затрагивать все предложенные средства лечения. В начале заболевания во всех случаях назначалось умеренное очищение каломелем, за которым следовало промывание желудка солевым раствором. Мы практически не сталкивались с так называемым кишечным типом гриппа, который наблюдался в некоторых других сообществах, поэтому не колебались применять каломель. Впоследствии, по мере необходимости, назначали касторовое масло или сульфат магния. Вздутие живота наблюдалось редко, и когда оно возникало, назначали простую клизму с мыльной пеной и скипидаром.

Рутинной мерой было назначение сульфата хинина (3–5 г три раза в день) в сочетании с фенилсалицилатом (5 г). Мы часто замечали глухоту после нескольких доз хинина. В таких случаях его прием прекращали. Ацетилсалициловая кислота (3–6 г в день) казалась паллиативным средством при сильных головных болях, хотя в разгар болезни она, по-видимому, не облегчала общую мышечную боль. Она не применялась в качестве рутинной меры. Эти лекарства, возможно, облегчали состояние пациентов, но мы были очень скептически в отношении их влияния на общую инфекцию. Повышение лейкоцитарного показателя под действием хинина при гриппе кажется весьма маловероятным. Использование щелочных солей было общепринятой процедурой, особенно в связи с тем, что в настоящее время в терапии преобладает щелочная волна. Бикарбонат натрия добавлялся в питьевую воду всех пациентов (две драммы на кварту). Мы давали эту соль из-за ее мочегонного эффекта. В нескольких случаях более активный диурез с помощью щелочей легко и быстро достигался путем приема «имперского напитка» три-четыре раза в день. Мы считали, что хорошая выделительная функция почек имеет большое значение.

Использование тартратов и цитратов, как в «императорском напитке», в условиях, когда мы знаем о наличии некоторого нарушения функции почек, возможно, сопряжено с опасностью, особенно с учетом того, что эти соли широко используются при лечении экспериментального нефрита. Но нам достаточно посмотреть на их применение у людей при отравлении бихлоридом ртути, когда обычно развивается интенсивный нефроз, чтобы полностью понять, что эти соли можно давать без опасности для почек. Мы не утверждаем, что поражения почек при гриппе и отравлении бихлоридом ртути одинаковы. Мы просто приводим эту аналогию в поддержку их использования в определенных желательных случаях.

Респираторные симптомы вызывали у нас большее беспокойство, чем любой другой аспект неосложненного случая. Раздражающий, мучительный, непродуктивный кашель требовал как седативного, так и отхаркивающего средства. Обычным отхаркивающим средством был хлорид аммония (3–5 г, 1 раз в день). Его эффективность, по-видимому, увеличивалась при более хронических формах заболевания. По нашему мнению, при остром кашле седативные средства давали более удовлетворительные результаты. Предпочтение отдавалось эликсиру терпингидрата с героином, кодеином и иногда морфином. При хороших результатах седативные средства назначались в больших дозах. Паровые ингаляции в сочетании с tr. benzoin co., а затем распыление горла лекарственной жидкой нефтью, приносили некоторое облегчение. Однако склонность к отекам, которую мы наблюдали в случаях, осложненных пневмонией, заставляла нас колебаться в

использовании ингаляций. Возможно, эти опасения были беспочвенными. Морфин (grs. $\frac{1}{6}$) назначался при бессоннице и при необходимости повторялся.

Сердечные стимуляторы требовались редко. Выбор пал на настойку наперстянки, но в неосложненных случаях она использовалась очень редко.

В начале эпидемии мы назначали виски почти во всех случаях. Мы полагали, что он будет иметь седативное действие. В настоящее время мы очень сомневаемся в его ценности. К концу эпидемии мы использовали его очень умеренно. Полученные результаты, возможно, в основном зависели от типа пациента. Некоторые солдаты просили прекратить его применение, не из моральных соображений, в то время как другие желали более частых доз. Пожилые пациенты, по-видимому, в большей степени ценили это лечебное средство.

Пневмония

Пневмония, развивающаяся после первоначальной инфекции, с точки зрения физического диагноза часто была трудно диагностируема на ранних стадиях. Инфекция, начинавшаяся как грипп, иногда незаметно переходила в пневмонию, и, очевидно, до установления диагноза пневмонии применялись меры, описанные в предыдущих параграфах. Некоторые новые факторы были характерны для пневмонии и требовали дальнейших изменений в лечении пациентов.

Мы хотели бы еще раз подчеркнуть важность тщательного ухода за больными с целью сохранения их сил. Их следует держать в тепле, хорошо укрывать и обеспечивать свежим воздухом. Необходимо регулярно и в достаточном количестве давать воду. Диета должна быть легкой, в значительной степени зависящей от тяжести заболевания. Мы считаем, что безопаснее ограничить диету жидкостями, пока инфекция еще выражена, но как только кризис минет, можно свободно и довольно быстро увеличить рацион.

Регулярное опорожнение кишечника следует стимулировать с помощью касторового масла через день, дозировка которого должна соответствовать состоянию пациента. Мы заметили, что при этой форме пневмонии вздутие живота наблюдается гораздо реже, чем при обычной долевой пневмонии. При наличии вздутия живота очень хорошие результаты давали простые мыльные клизмы с скипидаром. Скипидарные компрессы также имеют значительную ценность. Необходим ночной отдых. Когда требовалось снотворное, мы давали морфин ($\frac{1}{6}$ г) и повторяли прием, если желаемый результат не был достигнут.

Приближается день, когда мы будем изолировать наших пациентов с пневмонией. Во время напряженной ситуации, связанной с прошлой эпидемией, это было практически невозможно, но мы знаем, что можно применять временные и достаточно эффективные методы. Многие больницы обеспечили определенную изоляцию. В отделении пневмонии простыни, натянутые между кроватями, предотвращают распространение мелких капель, которые всегда образуются при сильном кашле, на соседние две или три кровати. Этот метод прост и легко реализуем. Мы почти уверены, что видели, как выздоравливающие пациенты с гриппом заболевали пневмонией от соседних пациентов с пневмонией. Насколько это физически возможно, пациенты с неосложненным гриппом и пневмонией должны быть разделены. Кроме того, следует иметь в виду, что повторное заражение другой группой пневмококков вполне возможно даже в палате, где находятся только пациенты с пневмонией.

Мы не наблюдали какого-либо особого эффекта от применения хинина, салола и салицилатов после развития пневмонии, поэтому эти препараты были отменены.

Дигиталис в виде настойки сначала применялся в качестве рутинной меры, но к середине эпидемии мы прекратили его рутинное использование и назначали его только по показаниям. Наше впечатление было, что сердечный не был задействован, как при обычной пневмонии. Медленный, полный пульс, как это часто бывало, по-видимому, не требовал применения дигиталиса. Для более быстрого действия препарата назначался один из подкожных препаратов дигиталиса или строфантин.

Кафеин натрия бензоат или салицилат, по-видимому, имели значительную ценность при подкожном введении каждые два-три часа, с последней дозой в 4 часа дня. Его действие как стимулятора дыхания, а также как диуретика было тем, чего мы хотели добиться. Препарат применялся довольно рано при пневмонии, и хотя он никогда не назначался в плановом порядке, мы часто его давали.

Атропин назначался при появлении явных признаков отека. Его действие не всегда было успешным, но в некоторых тяжелых случаях мы считаем, что большие повторные дозы атропина спасли несколько жизней. Один пятидесятый (1 50 мг) подкожно, повторяемое каждый час в течение нескольких доз, обычно хорошо переносилось. Мы дважды замечали в каждом из двух случаев после применения небольших доз (1 100 каждые четыре часа) развивалась своеобразная быстрая цианоз, не связанная с одышкой. Эта реакция, однако, продолжалась недолго, около 15-20 минут, но пока она длилась, вызывала серьезную тревогу.

Медикаментозная терапия не дает удовлетворительных результатов при долевой пневмонии, и еще меньше при пневмонии, развивающейся после гриппа. В медикаментозном и общем лечении этого серьезного осложнения практически нет ничего принципиально нового по сравнению с тем, что было показано в 1890 году или даже во время более ранних эпидемий, за исключением того, что наши меры по уходу и гигиене, несомненно, стали лучше.

Добавление иммунной сыворотки (антипневмококковой сыворотки № 1) к лечению пневмонии является важной вехой в истории лечения этого заболевания, но мы должны помнить, что пневмония, наблюдавшаяся во время прошлой эпидемии, не была обычной пневмококковой долевой пневмонией. То, что пневмококк присутствовал в очень многих случаях, показано в другой статье этой серии, но мы также знаем, что *B. influenzae* присутствовал во многих случаях, и что он играл активную роль в заболевании, о чем свидетельствует постоянный низкий уровень лейкоцитов в крови или фактическая лейкопения. Лейкопения при истинной долевой пневмонии является крайне редким явлением в Соединенных Штатах. Примечательна редкость пневмококка типа I. Мы практически не могли получить антипневмококковую сыворотку, которая, как было известно, была эффективна во время эпидемии, поэтому, естественно, не могли применять этот метод лечения, как хотелось бы. Около полудюжины 50-кубовых флаконов антипневмококковой сыворотки () находились в распоряжении военных врачей, но, к сожалению, после их использования они не смогли получить дополнительные поставки. Мы очень хотели бы сочетать антипневмококковую сыворотку в случаях типа I с цитратной кровью выздоровевших, как мы делали во время эпидемии. Следует также рассмотреть антипневмококковую куриную сыворотку Куес. Эта сыворотка прошла лишь очень локальные испытания, но компетентные наблюдатели, которые в значительной степени применяли ее в некоторых армейских лагерях, убедили нас в том, что она имеет очень определенную ценность. Майор Лоуренс Литчфилд сообщил автору, что он наблюдал отличные результаты при применении куриной сыворотки Куес во время прошлой эпидемии при лечении пневмонии. Эта сыворотка не была доступна для нашего использования. Следует надеяться, что дальнейший опыт применения сыворотки

Къеса будет благоприятным, поскольку с практической точки зрения при лечении пневмонии она имеет много достоинств. Опять же, мы хотим отметить, что использование антипневмококковой сыворотки при гриппозной пневмонии может не быть объективным тестом ее истинной ценности.

В самом начале эпидемии мы поняли, что пневмония была необычайно тяжелой и очень трудно поддавалась лечению. Мы сразу почувствовали свою беспомощность, особенно в отношении пациентов с цианозом. Ничто из того, что мы делали, не могло изменить течение пневмонии после появления этого симптома.

Наша работа в условиях эпидемии началась примерно 10 октября, когда мы приняли большую группу солдат, около 100 человек, из Студенческого армейского учебного корпуса Университета Питтсбурга. В конце первой недели несколько моментов произвели на нас особое впечатление. Во-первых, в тяжелых случаях пневмонии, а в начале эпидемии большинство случаев пневмонии были тяжелыми, смертность была чрезмерно высокой, гораздо выше, чем мы привыкли наблюдать в Питтсбурге, где, как правило, пневмония в наших больничных палатах является очень тяжелой инфекцией. Во-вторых, очень поразительной особенностью было широкое различие в тяжести эпидемии, проявленное у студентов-солдат, прибывших из одинаковых условий и среды, с одной стороны, легкий характер гриппа, с другой — злокачественный. Это привело нас к принятию формы лечения, которая оказалась весьма успешной.

Мы работали исключительно на основе гипотезы, что у лиц, выздоравливающих после легкой или средней формы гриппа, развивается более высокий уровень иммунитета (), чем у тех, у кого болезнь протекала в более тяжелой или смертельной форме, и что этот иммунитет можно передать другому человеку. Конечно, это было всего лишь предположение. Если бы легкие случаи действительно демонстрировали более высокий иммунитет, то, естественно, можно было бы предположить, что в крови присутствуют иммунные тела, и что переливание крови от выздоровевших пациентов могло бы иметь определенную терапевтическую ценность для лечения этой эпидемии. Недавно Спунер, Скотт, Хит и другие ученые обнаружили специфические агглютины в сыворотке крови пациентов, выздоравливающих после эпидемии. 17 октября мы перелили цельную цитратную кровь от выздоравливающего пациента с неосложненным гриппом пациенту с гриппозной пневмонией. Результат в этом случае был поразительно хорошим, и в течение следующих пяти или шести недель этот метод часто использовался. Мы решили вводить цельную кровь вместо сыворотки, так как таким образом мы могли лечить пациентов более легко и быстро. К счастью, наш метод переливания был очень простым.

Мы провели лечение лишь нескольких пациентов, когда появился отчет Макгуайра и Реддена. Эти наблюдатели, работавшие в военно-морском госпитале в Челси, штат Массачусетс, представили очень хорошие результаты использования иммунной сыворотки от выздоровевших пациентов с гриппом при лечении пневмонии. Они сообщили о 30 выздоровлениях из 37 случаев, 1 летальном исходе и 6 случаях, которые на момент их отчета все еще находились на лечении. Эта форма лечения была начата в Челси 28 сентября 1919 года. В Техасе 15 октября Браун и Свит дали двум пациентам с гриппозной пневмонией цитратную кровь от выздоровевших пациентов с гриппом. Оба пациента выздоровели. Наши опубликованные результаты, хотя и не показывают таких отличных цифр, как у наблюдателей из Челси, очень хорошо согласуются с их работой.

С тех пор было представлено несколько подтверждающих отчетов. Росс и Хунд показали, что этот метод оказался эффективным в их руках, а недавнее заявление Макгуайра и Реддена подтверждает их первоначальное мнение о ценности иммунной сыворотки от выздоровевших пациентов. Их последний отчет, в котором указана

смертность 6 из 151 случая пневмонии, не может быть иным, как положительным доказательством ценности этого метода лечения.

Поскольку техническая сторона работы была изложена в нескольких статьях, мы не считаем необходимым снова подробно ее рассматривать. Однако следует напомнить о некоторых аспектах. По-видимому, можно использовать либо сыворотку (), либо всю цитратную кровь. Солис-Коэн и его группа исследователей считают, что цельная кровь обладает более сильными бактерицидными свойствами, чем дефибринированная кровь или плазма. Но даже с теоретической точки зрения нельзя отрицать результаты, полученные Макгуайром и Редденом при использовании сыворотки. Использование цельной крови усложняет процедуру, поскольку необходимо оценивать реакции агглютинации. Неблагоприятные результаты в этом отношении также естественным образом сокращают количество доступных доноров. В военном госпитале не возникает проблемы нехватки доноров, но в гражданской практике ситуация совсем иная. В нашей работе мы никогда не давали более 100 кубических сантиметров цельной крови; обычно количество варьировалось от 50 до 75 кубических сантиметров. Учитывая небольшое количество, мы считали, что изоагглютинация не будет серьезным фактором, и в более чем 200 инъекциях мы не обнаружили никаких признаков неблагоприятных результатов от этого источника. Переливание до 500 кубических сантиметров, как это делали Росс и Хунд, вероятно, является другим делом, и здесь необходимы точные тесты на агглютинацию. Мы считаем, что если лечение начинается на достаточно ранней стадии заболевания, то после введения 50 мл крови можно получить такой же хороший результат, как и после введения 100 мл. Однако мы по-прежнему считаем, что сбор сыворотки, если есть возможность применять этот метод, поскольку он предполагает наличие большого числа доноров, является действительно предпочтительным методом. Сифилис должен быть исключен как клинически, так и серологически.

Как мы уже подчеркивали ранее, проблема, с которой сталкиваются в военном госпитале и в гражданской практике, немного отличается. У нас есть некоторый опыт работы с обеими сторонами. К счастью, большая часть нашей работы была связана со Студенческим армейским учебным корпусом, где в той или иной степени соблюдались армейские условия. Никогда не было трудностей с поиском доноров. На самом деле, идея сдачи крови привлекала этих молодых людей. В гражданской жизни, по нашему опыту, это более сложная проблема. Среди обычного персонала общественной палаты всегда есть определенный процент людей с положительной реакцией Вассермана, и тип этих людей совершенно отличается от типа молодых солдат. Для родственника или друга мы могли легко найти донора, но эта группа покрывала бы лишь небольшой процент случаев, которые хотелось бы лечить. Техника сдачи крови может быть сведена к очень простой процедуре и ни в коем случае не должна рассматриваться как сложное хирургическое вмешательство. Идеальным вариантом является сочетание приемного аппарата Росса и Хунда (J. A. M. A., 72, 1919, стр. 642) с методом сдачи крови с помощью шприца, который мы предложили в нашей предыдущей статье.

Результаты зависят от времени лечения. Чем раньше диагностирована пневмония, тем выше шансы на выздоровление. Мы полагаем, что у большинства пациентов с гриппом, у которых в течение более четырех дней сохранялась довольно высокая температура, наблюдалось поражение легких, даже если мы не могли определить точное место консолидации. Поскольку сыворотка от гриппа, полученная от выздоровевших пациентов, может иметь ценность только для лечения гриппа, было бы логично предположить, что поздние формы пневмонии, при которых почти всегда присутствуют другие микроорганизмы, не будут реагировать на лечение так же благоприятно. Мы видели очень мало случаев выздоровления пациентов с глубокой цианотией даже при

применении сыворотки. Основное правило заключается в том, чтобы лечить их до того, как наступит эта стадия.

Мы наблюдали небольшое изменение или его отсутствие в количестве лейкоцитов даже после успешного лечения, и, рассматривая нашу группу в целом, мы довольно удивлены этим результатом. Другие наблюдатели заметили заметное увеличение лейкоцитов, когда пациент благоприятно реагировал на инъекции. Мы согласны с Макгуайром и Редденом в том, что пациенты с показателями ниже 10 000, как правило, демонстрируют лучшие результаты. Это, возможно, указывает на то, что инфекция гриппа преобладает, а обычные вторичные возбудители (пневмококк и стрептококк) в это время играют лишь небольшую роль. Отсюда очевидна ценность раннего лечения.

Исходя из опубликованных результатов различных исследователей и нашего собственного опыта, мы считаем, что иммунная сыворотка против гриппа или цельная цитратная кровь, введенные на ранней стадии пневмонии, имеют несомненную ценность — фактически, почти специфическую. Если эпидемия повторится в следующем году, то, если не появится какой-либо другой, более эффективный метод, мы бы рекомендовали более широкое применение этого метода и предложили бы собирать сыворотку как можно раньше в ходе эпидемии.

В конце этой статьи приложена серия наших карт пациентов, у которых после гриппа развилась пневмония. Эти карты показаны для того, чтобы продемонстрировать результаты введения иммунной цитратной крови выздоровевших пациентов при пневмонии. Представленные карты относятся к некоторым из выздоровевших пациентов. Конечно, у нас есть карты пациентов, умерших от этой болезни, но поскольку они не содержат никаких особых сведений, кроме того, что после лечения изменений не произошло или произошли незначительные, мы их опускаем. Однако мы не хотим создать впечатление, что этот метод лечения принес нам только успех. Было бы уместно подчеркнуть некоторые важные моменты, которые были выявлены.

(1) Почти во всех случаях наблюдается регулярное снижение температуры после инъекции.

(2) Периодические ознобы после инъекции, по-видимому, не приводили к нежелательным результатам.

(3) Как правило, после переливания лейкоциты практически не изменяются. Наша работа согласуется с утверждением Макгуайра и Реддена о том, что лучшие результаты при использовании иммунной сыворотки дают случаи с количеством лейкоцитов менее 10 000.

(4) Во многих случаях время инъекции было далеко не идеальным, поскольку болезнь была в запущенной стадии; кроме того, во многих случаях инъекцию следовало повторить раньше. Однако в этом нет нашей вины.

(5) Одной инъекции 50 кубических сантиметров цитратной крови от хорошего донора, если она сделана достаточно рано, может быть достаточно. Несколько графиков подтверждают это утверждение.

(6) День заболевания отсчитывается с момента появления симптомов гриппа. Очевидные признаки пневмонии примерно соответствуют первоначальному повышению температуры после гриппа. День заболевания пневмонией не указан в диаграмме, так как эту информацию мы получили из ежедневных записей.

Осложнения

Эпидемия прошла, прежде чем мы наблюдали много осложнений, за исключением тех, которые относятся к легким. Позже появились различные формы последствий. Однако нельзя поддаваться опасности приписывать все наши болезни прошлой эпидемии. Мы не будем подробно описывать лечение этих различных состояний и даже не будем упоминать все многочисленные осложнения. Однако мы хотим подчеркнуть основные моменты.

Ранее мы рассмотрели пневмонию, которая является основным осложнением простого гриппа, и эти два заболевания тесно связаны между собой. В качестве конечного результата пневмонии первостепенное значение имеют нерассасывающиеся очаги и фиброз легких. Мы не можем много сказать о лечении этого состояния. Продолжительность варьировалась от нескольких до нескольких недель, и выздоровление было редким. Наше лечение было направлено на обеспечение максимально возможного питания, а также на хороший уход. В остальном лечение было чисто гигиеническим. Теплая губчатая ванна, по-видимому, значительно облегчала обильное потоотделение, которое так часто наблюдалось у этих пациентов. Лекарства имели значение только для некоторых местных эффектов. Мы задаемся вопросом, не могла ли бы оказаться полезной тщательно проводимая вакцинальная терапия в начале такого осложнения. Лучшим выбором была бы аутогенная терапия.

Эмпиема не была столь распространенным явлением, как можно было бы предположить. Учитывая столь значительное количество неразрешенных случаев пневмонии, мы были удивлены столь небольшим количеством эмпием. Все затяжные случаи мы исследовали с помощью иглы, поэтому считаем, что это состояние, если бы оно имело место, было бы распознано. Лечение эмпиемы не нужно уделять особого внимания. Как и раньше, это дело хирургов. Было выявлено одно или два новых момента в технике дренирования, но, возможно, они еще не были достаточно опробованы, чтобы уделять им особое внимание в настоящее время. Раствор Дакина оказался полезным в некоторых хронических случаях. Наши случаи эмпиемы прошли успешно.

Несколько раз наблюдался плеврит с выпотом, хотя, по нашему опыту, случаи с большим выпотом встречаются очень редко. Плевральная пункция часто давала отрицательные результаты, даже когда признаки указывали на наличие этого состояния. Мы аспирировали жидкость, когда она была. Конечные результаты всегда были хорошими. Только в одном случае нам пришлось повторить аспирацию из-за повторного скопления жидкости.

Хронический бронхит, иногда сопровождающийся значительной одышкой, наблюдался в нескольких случаях. Весьма вероятно, что с этим состоянием связано некоторое фиброзирование легких и, возможно, некоторая организация самих мелких бронхиол. Отхаркивание было различным: обильным или скудным, слизистым или гнойным. Мы считаем, что лучшей формой лечения является постельный режим с максимально полноценным питанием для укрепления общего состояния пациента. В этих случаях температура была низкой или отсутствовала, и поэтому сначала абсолютный покой не считался необходимым, но теперь мы считаем его важной частью лечения. Атропин и героин имеют ценность в определенные моменты. Мы признаем, что от отхаркивающих средств мы получили очень мало пользы. Мы довольно удивлены, что это осложнение не встречается чаще.

Флебит, в нашей серии обычно формальной вены, встречался примерно так же часто, как и при брюшном тифе. Однако конечный результат намного лучше, чем при брюшном тифе. Мы видели только один случай, когда развилась «молочная нога». Все, что требовалось, — это покой и поднятие конечности. В острой стадии, если была боль, добавлялся легкий, осторожно приложенный пакет со льдом. Важно дать конечности

покой в течение как минимум двух-трех недель и предупредить пациента, чтобы он не стоял на ногах слишком долго в течение нескольких недель после выздоровления.

Мы наблюдали множество случаев острого синусита, часто возникающего даже во время приступа гриппа, но, как правило, это осложнение следовало за приступом. Иногда между ними промежуток составлял несколько недель. Наиболее восприимчивы решетчатые пазухи, но было отмечено значительное количество острых инфекций лобных пазух, которые часто возникали сразу после или во время острого периода приступа гриппа. Большинство этих инфекций были преходящими и исчезали после небольшого местного лечения. Фактически, при фронтальном синусите казалось, что достаточно было только холодных компрессов. При некоторых более хронических инфекциях после операции на носу и горле наблюдалось облегчение симптомов. Острый гнойный средний отит, учитывая количество пациентов с гриппом, не был распространен. При необходимости проводилась пункция барабанной перепонки. Мы наблюдали один случай развития острого мастоидита. Мастоидный отросток был вскрыт и дренирован.

Острый гнойный менингит, следующий за пневмонией или связанный с ней, наблюдался в трех случаях. Во всех случаях из спинномозговой жидкости был выделен пневмококк. Следует вводить внутриспинально антипневмококковую сыворотку (тип I или сыворотка Kyes). Сыворотка типа I эффективна при аналогичной групповой инфекции. Мы не имеем опыта применения этого метода, но были зарегистрированы случаи выздоровления от пневмококкового менингита после раннего введения сыворотки в спинномозговой канал.

После эпидемии 1890 года иногда наблюдались случаи слепоты или частичной потери зрения с отеком зрительного нерва или невритом и глюкозурией. Мы видели один случай такого типа и несколько случаев преходящей глюкозурии без глазных признаков или симптомов. Глюкозурия может быть нервного происхождения. Наш метод лечения заключался в элиминации и покое. Желудочно-кишечный тракт опорожняли каломелем, а затем в течение нескольких дней утром давали физиологический раствор. Применяли горячие компрессы, по одному в день в течение примерно двух недель. Пациенту было рекомендовано пить как можно больше воды, а из рациона были исключены сахар, хлеб и 20 % овощей. Гликозурия продолжалась три дня, а зрение, хотя и начало улучшаться сразу после лечения, вернулось к норме только через пять недель. Пациент пролежал в постели три недели. Мы не знаем, как долго гликозурия присутствовала до поступления в больницу. Группа с преходящей гликозурией без глазных проявлений требовала очень небольшого лечения. У них также наблюдалась преходящая гипергликемия. Безуглеводная диета очень быстро устранила эти симптомы. Через некоторое время мы решили наблюдать за течением заболевания в этой группе на неограниченной диете, даже с сахаром, и обнаружили, что все пациенты вернулись к норме (кровь и моча) за несколько дней, что ясно указывает на переходный характер заболевания. Мы не считаем этот процесс сахарным диабетом. Мы не применяем горячие компрессы, хотя у всех пациентов было достигнуто свободное выведение через кишечник. Эти случаи были выявлены только при рутинном исследовании мочи.

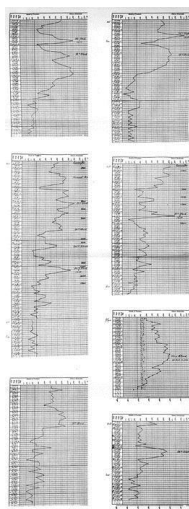
Фурункулез с высоким уровнем сахара в крови, в одном случае 0,41, без глюкозурии был очень интересным осложнением. Мы наблюдали много случаев фурункулеза, всегда с повышенным уровнем сахара в крови от 0,2 до 0,3, но никогда с глюкозурией. Сокращение углеводов или даже один день голодания с хорошим опорожнением кишечника давали отличные результаты.

Неврит и общая слабость часто ассоциировались с инфекцией носа или миндалин, которая при хирургическом лечении приводила к исчезновению симптомов и улучшению здоровья.

Наконец, мы хотим упомянуть об отдельном случае острого остеомиелита, который был вскрыт, и из гнойной жидкости, присутствующей в кости, была выращена чистая культура *B. influenzae*. Это очень необычное осложнение, которое представляет особый интерес в связи с положительным бактериологическим результатом. Пациент выздоровел без осложнений.

McGuire и Redden	Jour. A. M. A., 1918; lxxi, p. 1311.
McGuire и Redden	Jour. A. M. A., 1919; lxxii, стр. 709.
Браун и Свит	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1565.
Росс и Хунд	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 640.
Спунер, Скотт и Хит	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 155.
MacLachlan и Fetter	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2053.
Хейст и Коэн	Журнал иммунологии, 1918; iii, стр. 261.
Kyes	Журнал медицинских исследований, 1918; xxxviii, стр. 495.

[Нажмите на изображение, чтобы увеличить]



ПРОФИЛАКТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА С ОСОБЫМ УДЕЛЬНЫМ ВНИМАНИЕМ К ВАКЦИНАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ

Автор: Сэмюэл Р. Хейторн, доктор медицины

ВВЕДЕНИЕ

При разработке практических мер по профилактике или контролю эпидемий гриппа профилактическая медицина сталкивается с одной из самых сложных проблем современности. Благодаря карантину, профилактической вакцинации и инструкциям по личной гигиене многие из болезней, которые ранее опустошали мир, были взяты под контроль. На первый взгляд может показаться, что достаточно просто применить принципы, которые оказались успешными в борьбе с этими заболеваниями, к гриппу и оставить все как есть, но во время недавней эпидемии многие из ранее успешных мер были опробованы и оказались либо неэффективными, либо неприменимыми, либо, по крайней мере, сомнительными.

Во время пандемии было мало времени для вдумчивого размышления и нет времени для анализа процедур, и даже сейчас далеко не просто определить, что было сделано мудро, а что не имело практической ценности. Существуют самые разные мнения о том, какие меры следует снова применять в случае необходимости, а от каких следует отказаться. Например, есть убежденные сторонники профилактических вакцин и столь же способные люди, которые убеждены в их бесполезности; есть горячие сторонники масок для лица и почти столько же противников; есть те, кто закрыл бы школы, церкви, театры и т. д., и те, кто утверждает, что такие меры только продлевают эпидемию. Говорят, что один морской офицер заявил, что он собрал данные, подтверждающие или опровергающие полезность любой из рекомендованных на данный момент профилактических мер. Короче говоря, существует хаос мнений, приверженцы которых варьируются от одной крайности, верящей, что «во всем есть добродетель», до другой крайности, утверждающей, что каждый восприимчивый человек заболевает инфекционным заболеванием () в степени своей восприимчивости, независимо от любых и всех применяемых профилактических мер. Пока остается так много вопросов, по которым нет точных и конкретных знаний, и так много споров о относительной ценности различных мер, в этой статье можно лишь изложить факты и обсудить их значение для профилактики как можно более беспристрастно.

В последние годы был достигнут большой прогресс в борьбе с инфекционными заболеваниями — факт, который может легко проверить любой, кто сравнит отчеты о заболеваемости во время Первой мировой войны с отчетами о заболеваемости во время любой войны до начала нынешнего века. Наиболее легко поддавались контролю те заболевания, против которых были разработаны профилактические вакцины или профилактические сыворотки. Оспа, дизентерия и брюшной тиф легко поддаются контролю с помощью защитной вакцинации, а надежный временный иммунитет можно обеспечить путем введения сывороток для защиты от дифтерии и столбняка. Это далеко не все, но, вероятно, самые яркие примеры; и, имея перед глазами такие примеры, можно сказать, что наибольшая надежда на профилактику гриппа, по-видимому, заключается в разработке профилактической вакцины против него.

История профилактической вакцинации в целом

Название «вакцина» происходит от слова «vassa», что означает «корова», и первоначально было применено Дженнером (1796) к вирусу, взятому из пузырьков коровьей оспы для профилактической прививки против оспы. Впоследствии оно стало широко применяться ко всем формам профилактических прививок, за исключением

сывороток. Таким образом, мы имеем различные вакцины, которые различаются по своей природе и способу приготовления. Некоторые из них производятся путем выращивания вируса в невосприимчивых животных, некоторые состоят из аттенуированных вирусов, а наиболее распространенными являются бактериальные вакцины, иногда называемые «бактеринами», которые готовятся из убитых культур бактерий. Сыворотки используются как в профилактике, так и в лечении и производятся путем кровопускания и отделения сыворотки от животных, которые были иммунизированы против возбудителя данного заболевания. Сыворотки и вакцины — это совершенно разные продукты, и при их обсуждении следует проводить различие между ними, хотя существует общая тенденция, особенно среди непрофессиональных авторов, использовать эти слова как взаимозаменяемые. Оспа — классический пример заболевания, которое можно полностью контролировать с помощью всеобщей вакцинации. Паразит, вызывающий оспу, никогда не был достоверно обнаружен, но более века назад Дженнер показал, что коровья оспа, локализованное, не смертельное заболевание, защищает от оспы. Современные методы доказали, что корова, привитая вирусом оспы, заболевает коровой оспой, и что после этого вирус теряет способность вызывать оспу при попадании в организм человека. Вместо этого он вызывает локальные гнойнички и обеспечивает иммунитет к оспе на значительный период времени. Бешенство — еще один пример заболевания, точная причина которого до сих пор остается неясной и в отношении которого защитная вакцина доказала свою высокую эффективность. Вакцина против бешенства была разработана Пастером и изготавливается путем сушки спинного мозга кроликов, убитых высоко вирулентным вирусом бешенства. Тиф, дизентерия, пневмония и ряд других заболеваний с известной этиологией были в той или иной степени взяты под контроль благодаря использованию вакцин, изготовленных из соответствующих бактериальных возбудителей. Эти вакцины относятся к типу вакцин из «убитых бактерий», и заслуга их применения для лечения заболеваний человека принадлежит сэру Альмроту Райту (1896). Приготовление бактериальных вакцин очень простое. Бактерии, которые, как известно, вызывают определенное заболевание, изолируются в чистой культуре, выращиваются на искусственных средах, убиваются химическими веществами или нагреванием, стандартизируются путем подсчета или сушки и взвешивания и суспендируются в солевом растворе для подкожной инъекции. Вакцины в солевой суспензии обычно вводятся в трех или четырех возрастающих дозах с интервалом примерно в одну неделю. Ле Муаньик и Пиной (58) первыми разработали липовакцину для тройной вакцинации против брюшного тифа, которая широко использовалась во Франции во время войны. Уитмор, Феннел и Петерсон недавно также порекомендовали сушить убитые бактерии и суспендировать их в масле. Этот метод позволяет вводить одну массивную дозу бактерий, которая достаточно велика, чтобы полностью иммунизировать человека против болезни, и которая продлевает период иммунизации, позволяя медленное всасывание в течение нескольких недель. Эти вакцины называются липовакцинами, были приняты в армии США в качестве стандартной вакцины против брюшного тифа и со временем обещают полностью заменить солевые суспензии с коммерческой точки зрения. Было предложено множество других модификаций в приготовлении бактериальных вакцин, в частности, класс, известный как сенсibilизированные вакцины. Они готовятся путем инкубации бактериальных вакцин типа « » в течение некоторого времени с сывороткой, взятой у животных, уже иммунизированных против них. Сыворотка, по-видимому, поглощает многие токсичные вещества и позволяет вводить более эффективные дозы. Бесредка рекомендовал использовать живые культуры, инкубированные с иммунной сывороткой, на том основании, что вакцины, приготовленные таким образом, были очень активными и нетоксичными. Однако сенсibilизирующая обработка не останавливает рост

активности бактерий, и вакцины типа Бесредки в целом считаются опасными и поэтому мало используются. С другой стороны, сенсibilизированные убитые бактериальные вакцины довольно популярны.

При введении человеку достаточно большой дозы вакцины обычно наблюдается временное повышение температуры на 12–48 часов; место инъекции становится болезненным и воспаленным, а анализ крови часто показывает фактическое увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов в общем кровотоке. Обычно вводят серию доз. Если через несколько дней взять кровь у пациента и провести иммунологические тесты, то, как правило, обнаруживается, что лейкоциты пациента поглощают бактерии, и в частности бактерии того типа, из которых состоит вакцина, более легко и в большем количестве, чем лейкоциты обычного человека. Райт и Дуглас (52) и Нойфельд и Римпау (53) показали, что этот эффект усиления фагоцитоза вызывается вакциной посредством выработки веществ, которые специфически действуют на бактерии и делают их более восприимчивыми к включению в лейкоциты. Эти вещества относятся к группе антител и известны как «опсонины» или «бактериотропины» и являются специфическими для любой данной бактерии. Кроме того, как правило, в сыворотке крови пациента развивается способность агглютинировать и бактериолизировать суспензии введенного специфического организма и фиксировать комплемент в присутствии антигена, полученного из этого организма. В исследованиях на животных удалось пойти еще дальше, поскольку было показано, что сопротивляемость животного можно повысить до такой степени, что его уже невозможно убить той же дозой, которая оказывается смертельной для неиммунизированных животных. Исследования на животных не только позволили определить защитные свойства вакцин, но и продемонстрировали специфический характер защитного действия и относительную степень «групповой» или «перекрестной» защиты, которую можно обеспечить путем вакцинации близкородственными организмами (), например, палочками паратифа при брюшном тифе. Нетоксичность вакцин также определяется с помощью экспериментов на животных, прежде чем такие препараты вводятся людям.

Наиболее успешной профилактической бактериальной вакциной, разработанной на сегодняшний день, является вакцина против брюшного тифа. Чтобы убедиться в ее ценности, достаточно сравнить частоту заболеваемости брюшным тифом в армии США до и после внедрения вакцины против брюшного тифа. Во время Испано-американской войны вакцинации против брюшного тифа не проводилось, и среди 107 973 человек, которые оставались в лагерях в Соединенных Штатах во время войны, было зарегистрировано 20 738 случаев заболевания и 1580 смертей (54).

Летом 1911 года маневренная дивизия армии США, насчитывающая 12 801 человек, все из которых были вакцинированы против брюшного тифа, была размещена в Сан-Антонио, штат Техас. Среди них было зарегистрировано два случая брюшного тифа, и ни один из них не закончился летальным исходом. Среди гражданского населения города, проживавшего в обычных условиях в то же время, было зарегистрировано 49 случаев брюшного тифа, из которых 19 закончились летальным исходом. С 1912 года вакцинация против брюшного тифа является обязательной в армии США, и самая крупная эпидемия брюшного тифа, о которой я нашел упоминание за время последней войны, произошла в Кэмп-Грин (55), Шарлотт, Северная Каролина, где было зарегистрировано 18 случаев заболевания. Только 12 из этих людей получили полный курс иммунизирующих доз. Для получения полной информации о ценности вакцины против брюшного тифа заинтересованному читателю рекомендуется обратиться к монографии Гэя (56) о брюшном тифе.

Профилактическая вакцинация против гриппа

Надежда на скорейшее решение проблемы вакцины против гриппа, по-видимому, была связана с разработкой профилактической «бактериальной вакцины», аналогичной той, которая оказалась столь эффективной в случае брюшного тифа. В своем обсуждении проблемы вакцины против пневмонии Феннел указал, что, теоретически, любое заболевание микробиологического происхождения, при котором возможно самопроизвольное выздоровление, должно поддаваться специфическим профилактическим мерам. Однако сложность в подготовке бактериальной вакцины против гриппа, сопоставимой с вакциной против брюшного тифа, заключается в том, что бесспорная причина гриппа еще не определена. Вероятной причиной гриппа является бацилла Пфайфера, но ее связь с заболеванием не доказана бесспорно. С другой стороны, ее невинность также не доказана, как умело показал доктор Холман в своей статье из этой серии. Я не собираюсь углубляться в вопрос этиологии, а просто хочу выделить несколько моментов, которые *априори*, казалось бы, указывают на то, что разумным решением для вакцинной профилактики является приготовление чистой суспензии бациллы Пфайфера.

Эксперименты на людях привели к очень удивительным результатам. Розену, Киган, Голдбергер и Лейк на острове Галлопс, Бостон, Массачусетс (1), инокулировали добровольцам чистую культуру *B. Pfeiffer*, секреты верхних дыхательных путей и кровь из типичных случаев гриппа. Шестнадцати мужчинам, из которых 13, предположительно, не имели иммунитета, в носовые ходы ввели бациллы Пфайфера, и ни у одного из них болезнь не развилась. Фильтрованные и нефильтрованные выделения также дали отрицательные результаты. Контакт с хорошо развитыми ранними случаями заболевания также не дал результатов. Маккой и Ричи (1a) провели аналогичные эксперименты в Сан-Франциско с отрицательными результатами. Мужчины из последней группы были вакцинированы смешанной стрептококковой вакциной, что, возможно, сыграло определенную роль. Если бы эксперименты с бациллой Пфайфера дали отрицательные результаты, а другие эксперименты — положительные, они бы показали, что бацилла Пфайфера не является причиной гриппа; но поскольку все попытки дали отрицательные результаты, это лишь выявило тот факт, что произошло изменение, вероятно, из-за какого-то иммунного фактора, который, по-видимому, действовал одинаково на бациллу Пфайфера и все другие типы присутствующих вирусов и сделал их все безвредными. Эти эксперименты по-прежнему оставляют причину гриппа под вопросом.

Те, кто не согласен с тем, что бацилла Пфайфера является причиной гриппа в его эпидемической форме, основывают свою позицию на следующих моментах: общее обнаружение бациллы может быть объяснено тем, что она является вторичным, а не первичным возбудителем; что, хотя она и не так распространена в обычное время, она встречается вместе с другими организмами при коклюше и иногда при хронических заболеваниях дыхательных путей, и что правила Коха не были соблюдены, поскольку этот организм не был обнаружен во всех случаях заболевания; что в тех случаях, когда он был выращен в чистой культуре и введен человеку и животным, он либо не вызывал заболевания, либо последующие поражения не были типичными для эпидемического гриппа. На стороне тех, кто считает, что бацилла Пфайфера является основной причиной или, во всяком случае, частично ответственна за эпидемический грипп, стоят факты ее довольно постоянного присутствия в гнойном бронхиальном секрете пациентов, страдающих эпидемическим гриппом; ее относительно редкое появление в другое время;

ее известная патогенность в единичных случаях менингита и при воспалении костных пазух головы и лица; относительный иммунитет почти всех распространенных лабораторных животных и тот факт, что попытки передачи эпидемического гриппа от человека к человеку не увенчались успехом не только при использовании бацилл Пфайфера, но и при прямом контакте и прямом кашле пациента в лицо добровольца. Аргумент о том, что многие лаборатории в военных городках не смогли обнаружить эти организмы, теряет свою силу, когда мы обнаруживаем, что процент положительных результатов увеличивался в тех случаях, когда исследуемый материал брался непосредственно из легких при вскрытии, когда использовались специальные методы культивирования и когда лабораторный персонал был достаточно многочисленным, чтобы уделить достаточно времени каждой отдельной культуре. Все эти моменты указывают на то, что организм был упущен из виду в очень многих случаях. В нашей лаборатории мы сочли исследование мокроты весьма неудовлетворительным из-за большого количества загрязнений и потому, что бацилла, по-видимому, теряла способность к росту после относительно короткого времени пребывания в мокроте *in vitro*. Кроме того, я убежден, что бацилла изменяет свою морфологию в таких условиях настолько, что ее невозможно идентифицировать, когда она присутствует среди других организмов в мазках мокроты. Неудача при инокуляции животных также не является убедительным доказательством против организма Пфайфера, поскольку морские свинки, крысы и мыши обладают естественным иммунитетом к ним. Кролики лишь слегка восприимчивы, и то только к внутривенным инъекциям. Смешивание бациллы Пфайфера с любым из нескольких других патогенных организмов усиливает патогенность обоих. Обезьяны, которым была сделана внутричерепная инокуляция, развивают типичный менингит, вызванный бациллой Пфайфера.

Независимо от окончательных результатов исследований паразитарной причины эпидемического гриппа, бацилла Пфайфера была общепризнанной причиной в начале эпидемии 1918 года, хотя сразу же было понятно, что большинство смертей было связано с осложнениями в виде пневмонии и вторичными инфекциями другими организмами. В этих условиях было возможно два варианта развития событий: (а) признание бациллы Пфайфера предполагаемой причиной гриппа и подготовка специальной профилактической вакцины против инфекций, вызываемых этим организмом; или (б) использование смешанной бактериальной вакцины, содержащей распространенных и наиболее смертоносных вторичных инфекционных организмов, предназначенной для повышения общей сопротивляемости пациента путем снижения его восприимчивости к смежным, сопутствующим и вторичным инфекционным агентам. Были предприняты попытки по обоим направлениям, но результаты оказались более или менее неудовлетворительными.

Попытка разработать специфическую профилактическую вакцину с использованием чистых штаммов Pfeiffer

Под специфической профилактической вакциной от любого конкретного заболевания мы понимаем вещество, которое при введении человеку активно защищает его от данного заболевания. При инфекционных заболеваниях иммунизирующее вещество обычно имеет микропаразитарное происхождение (в отличие от десенсибилизирующих веществ, используемых при заболеваниях, вызванных пылью, и заболеваниях, вызванных необычной чувствительностью к чужеродным белкам) и является специфическим только для заболевания, вызываемого микропаразитом, из которого было получено это вещество. Исходя из знаний, имевшихся во время эпидемии, логичным планом казалось

приготовление вакцины из чистой бациллы Пфайфера, целью которой было устранение первичной инфекции этим организмом и, таким образом, предотвращение появления вторичных инфекций.

Хотя специфические вакцины из бацилл Пфедффера уже испытывались в лечении, в области профилактики эта область была относительно новой. Многие компании, производящие биологические препараты, выпускали на рынок так называемые вакцины от гриппа для лечения, и многие из них содержали бациллы Пфедффера. Также было доступно несколько препаратов из чистых штаммов бацилл, но я не смог найти никаких записей об их использовании для профилактики. Ласу (2) сообщил о двух случаях синусита, пролеченных аутогенными вакцинами, изготовленными из чистых штаммов Pfeiffer — у одного пациента наблюдалось быстрое улучшение, а у другого — никаких изменений. Исследование нескольких других источников по вакцинам против гриппа показало, что в каждом случае использовались смешанные вакцины. Работы Флекснера и Вольштейна () (3, 4 и 5) показали, что из бацилл Пфедффера можно получить активные иммунизирующие вещества, хотя они работали с сывороткой, а не с вакцинами. Они получили сыворотку против гриппа и менингита путем иммунизации коз и лошадей. Эти сыворотки вылечили обезьян от экспериментально вызванного гриппозного менингита. Сыворотки показали агглютинины и бактериотропины для бацилл Пфайфера, а также положительные тесты фиксации в разведениях 1 к 100, но не содержали лизинов. Сыворотка была предложена Форе () для интрадурального применения при лечении гриппозного менингита, но оказалась бесполезной при применении у людей.

Первые упоминания, которые мы нашли об использовании вакцин из чистых бацилл Пфедффера для профилактики эпидемического гриппа, были у Лири (6), (7) и Розену (8). Вскоре после появления первых случаев гриппа в Бостоне Лири использовал вакцину, приготовленную из нескольких штаммов бацилл Пфедффера, как для лечения гриппа, так и для его профилактики. Вакцина для последней цели была введена студентам-медикам и медсестрам, и первые результаты, по-видимому, были очень обнадеживающими. Дальнейшее использование не было столь убедительным. Барнс (9) сообщил о попытке защитить сотрудников и пациентов учреждения недалеко от Вуносокета. 9 октября в женском отделении был зарегистрирован случай гриппа, а через пять дней — еще один. 22 октября болезнь появилась в мужском отделении, и в тот же день 172 сотрудникам и пациентам была сделана первая прививка вакциной Лири. Дозы в 400, 800 и 1200 миллионов бацилл вводились с интервалом в 24 часа. Все лица, у которых грипп развился до завершения трех доз, были исключены из расчета заболеваемости, которая составила 20 процентов как среди вакцинированных, так и среди невакцинированных лиц. Уровень смертности составил 16 процентов для 25 случаев среди вакцинированных и 15,8 процента среди 57 невакцинированных пациентов. Результаты не продемонстрировали каких-либо защитных свойств вакцины.

Наилучшим контролируемым экспериментом с вакциной Лири был эксперимент, о котором сообщили Хинтон и Кейн (10) и который был проведен в государственной больнице Монсона для эпилептиков. В больнице находилось 979 пациентов в возрасте от 4 лет до преклонного возраста; из них 461 были вакцинированы, а 518 — нет. Вакцинация началась 6 октября, и три дозы по 400, 800 и 1200 миллионов были введены с интервалом в 24 часа. Первый случай гриппа развился через несколько часов после завершения вакцинации, но до 12 октября, когда развилось пять случаев, больше случаев не было. В таблице показаны результаты работы и то, что вакцина не обеспечила защиту.

	Население.	Количество случаев.	% случаев.	Число смертей.	% смертей.
Вакцинированные	461	163	35,4	2	17,1
Невакцинированные	518	178	32,4	24	13,4

Попытки защиты с помощью вакцины Лири от гриппа были предприняты в 11 других учреждениях Массачусетса, но результаты не могут быть использованы для сравнения заболеваемости и смертности между вакцинированными и невакцинированными, поскольку эпидемия либо шла на спад, либо, по крайней мере, была в запущенной стадии, когда началась вакцинация. Отчеты представляют большой интерес, поскольку показывают большое количество вакцинаций, которые не обеспечили защиту.

В государственной больнице Таунтона было вакцинировано около 800 человек, и среди них было 81 случай гриппа и 17 смертей от пневмонии, несмотря на то, что эпидемия была на спаде, когда началась вакцинация.

В государственной колонии Гарднер 834 человека были вакцинированы после того, как пик эпидемии прошел. В это число входили все, кроме 15 заключенных, которые до того момента не заразились гриппом. Из этой группы 62 вакцинированных человека заболели.

В Массачусетской школе для слабоумных 457 заключенных были отобраны для вакцинации и контроля. Из 234 вакцинированных 56 заболели гриппом. Из 223 невакцинированных 185 заболели гриппом, 16 из них перенесли пневмонию и 12 умерли. Однако вакцинированная группа изначально была более энергичной и имела более высокий уровень умственного развития, чем невакцинированная группа, поэтому результаты исследования были признаны сомнительными.

В государственной школе Врентхэма эпидемия гриппа была в разгаре еще до начала вакцинации, поэтому большая часть восприимчивых лиц либо заболела, либо была инфицирована этой болезнью. Из 1198 невакцинированных лиц 758 заболели гриппом, что дало показатель заболеваемости 63%. Из 128 вакцинированных 13 заболели гриппом и 1 умер. Врачи этого учреждения считают, что вакцинированные пациенты были не так сильно больны, как невакцинированные.

В государственной больнице Медфилда, где проживает 1 940 человек, до начала вакцинации было зарегистрировано 421 случай гриппа и 63 случая смерти. Из оставшихся не зараженных пациентов 902 были вакцинированы. После завершения вакцинации среди невакцинированных пациентов был зарегистрирован один новый случай заболевания, а среди вакцинированных — ни одного.

В государственной больнице Норт-Хэмптон среди 444 невакцинированных пациентов было зарегистрировано 9 случаев гриппа, 4 из которых закончились летальным исходом, а среди 563 вакцинированных пациентов было зарегистрировано 9 случаев, 1 из которых закончился летальным исходом.

Среди 506 пациентов, вакцинированных в государственной больнице Вестборо, развилось 15 случаев гриппа, 2 из которых закончились летальным исходом. Из 415 невакцинированных пациентов контрольной группы 25 заболели гриппом, и ни один из них не умер. К моменту завершения вакцинации гриппом заболели только 13 человек.

В государственной больнице Вустера вакцинация была проведена после полного затихания эпидемии.

В государственной больнице Бриджуотер вакцины не использовались, но уровень заболеваемости составил 29,9%, в отличие от 32,9% среди невакцинированных в Монсоне.

В государственной больнице Данверса 853 взрослых были разделены на три группы. Одна группа была вакцинирована вакциной Лири, другая — не нагретой вакциной от гриппа, приготовленной доктором Розенау в военно-морском госпитале Челси, а третья группа была контрольной. Однако эпидемия достигла своего пика до начала вакцинации, и никакой информации о относительной эффективности вакцин получить не удалось.

В отчете Хинтона (11) анализ охватывал исследования примерно 6000 вакцинированных лиц, что составляло чуть менее половины населения 12 государственных учреждений Массачусетса. Выводы Хинтона были следующими: «Нагретая суспензия бацилл гриппа, используемая в качестве профилактической вакцины, не предотвращала грипп, не уменьшала его тяжесть и осложнения и, насколько можно было установить, не причиняла вреда».

Примерно в то же время, когда Лири работал над своей вакциной, Розенау подготовил не нагретую суспензию бацилл Пфайфера, выделенных из случаев гриппа существующей эпидемии, которую он использовал в военно-морском госпитале Челси и в эксперименте в военно-морской учебной базе Пелхэм-Бэй. Автор выражает благодарность главному хирургу ВМФ У. К. Брейстеду за данные, на основе которых был составлен этот отчет, поскольку отчет санитарного офицера станции не был завершен на момент предоставления информации. Эксперимент с вакциной был проведен в изолированном полку, который практически не был затронут гриппом. Прививки начались 30 сентября, когда 638 человек получили первую дозу вакцины, а 833 человека были отнесены к контрольной группе. 4 октября вторая доза была введена 589 человек (), а вакцинация была завершена 8 октября, когда было привито 565 человек. Эта группа включала в себя всех, кто получил три прививки. 14 октября практически все эти мужчины были переведены, поэтому было очень трудно получить полные данные. Случаи заболевания гриппом до 10 октября были опущены автором как из контрольной, так и из вакцинированной групп, поскольку несправедливо учитывать заболеваемость гриппом среди контрольной группы, которая развилась до завершения вакцинации в вакцинированной группе. В период с 10 по 24 октября было зарегистрировано 27 случаев гриппа среди вакцинированных и 30 случаев среди контрольной группы, что дает показатель заболеваемости 3,6% среди 833 человек контрольной группы по сравнению с 4,7% среди 565 вакцинированных мужчин. Особое внимание уделяется тому факту, что эти показатели заболеваемости были рассчитаны для обеих групп на основе числа случаев, которые появились после завершения вакцинации. Результаты не продемонстрировали защитные свойства вакцины.

Вакцины против гриппа для профилактики также были подготовлены в больших количествах Нью-Йоркским советом здравоохранения под руководством У. Х. Парка. Пока не появилось никаких отчетов о ценности этих вакцин, и автору не удалось получить какие-либо данные по этому вопросу. Вакцина Парка была изготовлена следующим образом: большое количество штаммов бацилл Пфайфера было выделено из случаев гриппа во время эпидемии. Их выращивали на телячьем инфузионном агаре, содержащем 1 % пептона, 0,5 % хлорида натрия, 5 % химически чистого глицерина, реакция которого была нейтрализована фенолталейном в холодном состоянии. Агар растапливали и добавляли к нему от 3 % до 5 % цитратной лошадиной крови при температуре выше 95 °C. Затем среду наклонили и охладили в пробирках размером 6 × 1 дюйм. Большинство вакцин содержали около 17 различных штаммов бацилл Пфайфера. Штаммы были отдельно инокулированы на серию наклонных сред, и через 24 часа культуры были смыты стерильной водой, а промывки из каждой серии были помещены в отдельные бутылки. Затем были сделаны мазки для определения наличия грамположительных организмов, и как только было установлено, что каждая бутылка не содержит загрязнений, ее содержимое было перенесено пипеткой в колбу объемом 1000 кубических сантиметров и разбавлено стерильным солевым раствором, содержащим 0,25% фенола. Все штаммы () были смешаны в большой колбе. Затем был взят образец для стандартизации по методу Райта, и колба была погружена на один час в воду при температуре 53 °C. Были сделаны пересадки для проверки стерильности и наблюдались в течение 48 часов. Затем вакцина была разбавлена таким образом, чтобы каждый

кубический сантиметр содержал 1 000 000 000 бацилл Пфайфера. Профилактическая вакцинация проводилась путем введения доз $\frac{1}{2}$ кубического сантиметра, 1 кубического сантиметра и $1\frac{1}{2}$ кубического сантиметра с интервалом в семь дней.

Вакцина автора

По просьбе Департамента общественного здравоохранения города Питтсбурга автор взял на себя подготовку вакцины Парке в больших количествах. Вакцина должна была быть подготовлена под руководством комитета, состоящего из докторов Оскара Клотца, У. Л. Холмана, Э. В. Уиллеттса, Джорджа Л. Хоффмана и автора, а затем передана городским органам здравоохранения для распространения среди населения. Работа проводилась в лаборатории Singer Memorial Laboratory и была начата в тот же день, когда был назначен комитет. Было использовано тринадцать штаммов бацилл Пфайфера. Холман предоставил шесть штаммов, выделенных при вскрытиях, проведенных Клоцем в больнице Magee. Другие свежие культуры были предоставлены Уиллеттсом, Визе из городской лаборатории и лабораторией Сингер. Использовались среды, рекомендованные Нью-Йоркским советом по здравоохранению, за исключением того, что из соображений удобства вместо лошадиной крови использовалась овечья кровь. Использовалась та же техника, за исключением того, что вместо метода Райта использовалась модификация метода стандартизации Хопкинса. Это было сделано потому, что бациллы Пфайфера чрезвычайно малы, имеют тенденцию образовывать неразрушимые скопления и клубки, что затрудняет проведение удовлетворительного подсчета как с помощью метода Райта, так и с помощью счетной камеры Хелбера-Глинна, в результате чего эти методы становятся непригодными. Опалесцентные стандарты допускают настолько большие отклонения, что было решено использовать метод Хопкинса или его небольшую модификацию, которую мы сочли настолько удовлетворительной, что приведем здесь подробное описание нашего метода.

Метод стандартизации

Когда образец был извлечен для стандартизации, он содержал не только густую суспензию бацилл Пфайфера, но и кусочки агара « » и загрязненные кровью остатки. Необходимо было очистить суспензию от грубых загрязнений, что было сделано сначала путем фильтрации через стерильные стекловатные фильтры, а затем путем центрифугирования на низкой скорости в течение примерно 10 минут. После этого суспензия содержала в основном только бациллы Пфайфера, была помещена в пробирку Хопкинса и центрифугирована в течение получаса на шестом контакте реостата. Это дало процентное содержание бацилл Пфайфера в суспензии, и были легко определены необходимые разведения для получения 1 000 000 000 на кубический сантиметр. Пробирка Хопкинса состоит из центрифужной пробирки с капиллярной трубкой, запечатанной на меньшем конце. Центрифужная пробирка имеет деления по 10, 5 и 1 кубический сантиметр, а капиллярная часть имеет деления по 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 и 0,05 кубического сантиметра. Для стандартизации вакцины 10 кубических сантиметров образца центрифугировали в пробирке и считывали количество осадка по капиллярной шкале. Если количество бацилл находилось между делениями, добавляли дополнительное количество образца, чтобы осадок достиг одной из делительных линий, при этом отмечали точное количество добавленного образца. Таким образом, процентное содержание суспензии можно было определить, разделив количество кубических сантиметров использованного образца на количество полученного осадка, а количество

бактерий рассчитать по таблице Хопкинса. В таблице, которой мы располагали, бацилла Пфедффера не была указана, но согласно ей 1-процентная суспензия стафилококков содержит 10 миллиардов организмов на кубический сантиметр, и мы оценили, что бациллы Пфедффера примерно в два раза меньше стафилококков. Это предположение подтверждалось рядом подсчетов по методу Райта на стандартизированной суспензии бацилл. Таким образом, мы рассчитали, что 1-процентная суспензия бацилл Пфедффера должна содержать около 20 миллионов организмов. Затем, если 10 кубических сантиметров содержат 0,02 кубического сантиметра бактериального осадка, процент рассчитывался путем умножения 0,02 $\times 10 = 0,2$ процента, что соответствует концентрации суспензии. Если 1 процент содержит 20 миллиардов, то 0,2 процента содержит 4 миллиарда на кубический сантиметр. Чтобы получить суспензию с концентрацией 100 миллионов на кубический сантиметр, необходимо разбавить исходную суспензию в 40 раз.

Каждый метод стандартизации более или менее неточен, но описанный выше метод дал довольно однородный продукт. Многие считают, что сушка и взвешивание являются более точными методами, но даже при этой процедуре в взвешиваемом материале присутствует значительное количество небактериального осадка.

После завершения производства вакцины из конечных разведений были сделаны культуры, которые наблюдали в течение 48 часов. Мышам и морским свинкам вводили первые образцы, чтобы убедиться в нетоксичности материала. Два сотрудника лаборатории также вызвались добровольцами и получили полные дозы до выпуска первой партии вакцины. Первые пять литров были переданы Красному Кресту 31 октября, через неделю после начала работ. Еще через три дня лаборатория достигла производительности 10 литров в день, а на пятый день был получен приказ прекратить подготовку вакцины.

Было выдано относительно мало нашей вакцины, и в спешке не удалось определить, какие врачи получили нашу вакцину, а какие — коммерческие смешанные продукты, поэтому нет данных о ее защитных свойствах.

Как только мы обнаружили, что нет необходимости в профилактических вакцинах, мы запланировали некоторые эксперименты на животных; но поскольку нам не удалось получить культуры бацилл Пфедффера, достаточно вирулентные, чтобы убить мышей или морских свинок, минимальная летальная доза не могла быть определена, а без нее было невозможно определить защитную ценность вакцины. Г-н Пурвин в нашей лаборатории ввел мыши весом 25 грамм внутривенно 2 кубических сантиметра молочной густой суспензии бацилл Пфедффера, не убив животное. Ему удалось ввести маленькую иглу в хвостовую вену и медленно ввести всю дозу. Мышь болела около 36 часов, но полностью выздоровела. Морские свинки были невосприимчивы к очень большим дозам. Даже если бы нам удалось с помощью вакцины полностью иммунизировать человека против бацилл Пфайфера, мы все равно не были бы уверены, что он иммунен к гриппу в его «эпидемической» форме.

Отсутствие вирулентности в наших лабораторных штаммах может не означать, что культуры были не вирулентными при первоначальном выделении, но это указывает на бесполезность попыток создать активные вакцины из штаммов, которые в течение месяцев или лет хранились на искусственных средах, таких как те, которые обычно предлагаются для продажи коммерческими компаниями.

Потеря вирулентности у штаммов, которые были изолированы в течение некоторого времени, интересна в свете работы Паркер (12) по производству токсинов бациллами Пфедффера. Она обнаружила, что токсичные фильтраты появлялись в культурах инфузионного бульона через 6–8 часов, и что 2 кубических сантиметра 20-часового

фильтрата убивали кролика среднего размера за 1–3 часа. Было также обнаружено, что яд разлагался так быстро, что для определения его токсичности испытания приходилось проводить в тот же день, когда был получен фильтрат. Паркер удалось создать антисыворотку против яда, которая, по-видимому, была антитоксичной как *in vitro*, так и *in vivo*. Эта работа интересна и может стать шагом к разработке практической профилактической сыворотки.

Заключение

Из приведенных выше данных видно, что практически нет никаких оснований полагать, что иммунитет к эпидемическому гриппу можно обеспечить с помощью профилактической вакцины, состоящей только из инертных бацилл Пфайфера. Чтобы получить желаемую вакцину с помощью этих организмов, необходимо радикально изменить способ ее приготовления или размер вводимых доз.

Попытка защиты от эпидемического гриппа с помощью смешанных вакцин

В течение нескольких лет коммерческие компании продавали смешанные вакцины для лечения простуды, которые они называли вакцинами против гриппа. Эти препараты обычно состояли из шести или более различных видов бактерий, и все они имели схожий состав. Дозы варьировались в большей или меньшей степени как по общему количеству бактерий, так и по относительному количеству различных типов. Типичный пример так называемой «смешанной вакцины против гриппа» можно привести примерно следующим образом:

В. Грипп (Пфайффер)	25	до	400	миллионов на кубический сантиметр
M. Catarrhalis	25	до	400	миллионов на кубический сантиметр
В. Фридлендер	25	до	400	миллионов на кубический сантиметр
Пневмококки	25	до	400	миллионов на кубический сантиметр
Стрептококки	25	до	400	миллионов на кубический сантиметр
Стафилококки Albus-Aureus	50	до	800	миллионов на кубический сантиметр
Итого	175	до	2800	миллионов на куб. см.

Эти вакцины были рекомендованы в различных каталогах для использования отдельно или в сочетании с другими вакцинами для профилактики и лечения простудных заболеваний, а также острых и хронических заболеваний дыхательных путей. На самом деле, они очень редко использовались в профилактике и не продемонстрировали особой эффективности в лечении. Обсуждая эти вакцины с точки зрения лечения, Р. М. Пирс (13) сказал следующее: «Смешанная вакцина от простуды, содержащая несколько организмов (стафилококк, стрептококк, пневмококк, микрококк катаральной группы, бацилла группы Фридлендера, дифтероидная группа, бацилла гриппа), является одной из самых последних бактериальных «смешанных» смесей, которая дает шанс на один удачный выстрел из семи». «Никто не может утверждать, что лечение простуды с помощью такой смеси имеет научное обоснование или даже соответствует здравому смыслу». Смешанные вакцины от катаральных заболеваний подобного рода были отклонены комитетом по «Новым и неофициальным лекарственным средствам» Американской медицинской

ассоциации в июне 1918 года (14) на том основании, что их производители не предоставили достаточных доказательств их терапевтической ценности.

Хотя вышесказанное иллюстрирует статус «смешанной вакцины» для терапевтических целей, общепризнанным фактом является то, что можно выработать иммунитет к большинству бактерий, входящих в состав таких вакцин, если вводить достаточно большие дозы убитых культур различных штаммов. Снова обращаясь к статье Пирса, мы находим следующее утверждение: «Профилактическая вакцинация основана на надежных научных данных экспериментальных исследований и клинических наблюдений».

Попытка защитить население от эпидемии гриппа с помощью смешанных вакцин основывалась в основном на следующих соображениях. Медицинское сообщество столкнулось с быстро приближающейся смертельной эпидемией, против которой обычные меры борьбы оказались бессильны. Предполагалось, что эпидемия была вызвана первичным заражением бациллой Пфайфера, но во всех случаях со смертельным исходом были обнаружены глубокие вторичные или симбиотические инфекции, вызванные одним или несколькими штаммами, содержащимися в «смешанных вакцинах». Было известно, что смешанные бактериальные белки, даже если они не были специфическими, обладали определенными свойствами, вызывающими реакцию, неблагоприятные для инфекций в целом, которые характеризовались временным повышением температуры, увеличением количества лейкоцитов и более или менее выраженным активным иммунитетом против каждого из содержащихся бактериальных токсинов. Искусственное вызывание лейкоцитоза было особенно желательным, поскольку одной из характеристик эпидемического гриппа было отсутствие лейкоцитоза у инфицированного человека. Другими словами, смешанные вакцины использовались, потому что они были единственными доступными веществами (), которые давали надежду на вызывание реакции против вторичных инфекций, которые так часто были причиной смерти при гриппе.

Поскольку опыт Питтсбурга в области профилактической вакцинации был связан главным образом с использованием коммерчески производимых смешанных вакцин, может быть интересна краткая история местного опыта их применения.

Примерно в то время, когда из округа Питтсбург поступили первые сообщения о случаях гриппа, в ежедневных газетах начали появляться статьи о профилактических вакцинах, используемых в Бостоне и в некоторых лагерях, а вскоре после этого было объявлено, что компания Carnegie Steel Company предлагает бесплатную вакцинацию своим сотрудникам и их семьям. Доктор В. О. Шерман, главный хирург компании, выступал за использование вакцины, поскольку надеялся повысить иммунитет к вторичной инфекции и вызвать активный лейкоцитоз у вакцинированных лиц, а также успокоить панику среди сотрудников в то время, когда прерывание производственных и горнодобывающих работ могло иметь катастрофические последствия для всей страны; он сделал это с уверенностью, что если вакцина и не принесет пользы, то, по крайней мере, не причинит вреда. Он принял меры для сбора данных, с помощью которых он надеялся определить, приносит ли вакцина, используемая их компанией, какую-либо пользу. Его отчет еще не появился. Другие крупные корпорации сразу же ввели профилактические прививки коммерческими «смешанными вакцинами».

В отличие от вполне похвальных усилий этих компаний по защите своих сотрудников, полная история эпизода с вакцинацией в этом сообществе требует рассказа о совершенно другой фазе этого дела. Когда стало известно, что корпорации вакцинируют своих сотрудников, люди в целом, естественно, начали расследование. Врачебные кабинеты были осаждены людьми, которые либо требовали немедленной вакцинации, либо хотели

знать, есть ли в ней «что-то полезное». Сознательные врачи, в свою очередь, звонили в офисы медицинских обществ, различные лаборатории и телеграфировали повсюду, пытаясь получить какие-то точные данные, прежде чем рекомендовать вакцину своим пациентам. Ответить на этот вопрос однозначно было невозможно, поскольку это была новая процедура, находившаяся исключительно в экспериментальной стадии. В целом медицинское сообщество отнеслось к ситуации компетентно и достойно, поскольку подавляющее большинство врачей делали прививки только после полного объяснения того, что их эффективность сомнительна, или же вообще отказывались их делать. Однако были и те, кто не был столь добросовестен, и для недобросовестных практикующих врачей редко бывала лучшей возможностью воспользоваться доверием общественности. Спрос на вакцину вскоре превысил предложение, и, как утверждается, были врачи, которые вводили любую вакцину, которую могли достать, не обращая внимания на ее бактериальный состав или предполагаемое назначение. Во многих случаях вводилась антидифтерийная сыворотка, и, как говорят, использовалась даже обычная соль. Заявления о том, что за вакцину взимаются непомерные суммы и даются гарантии профилактики, привели к тому, что Красный Крест взял на себя распределение вакцины. Чтобы защитить себя, Медицинское общество опубликовало следующее уведомление в еженедельном бюллетене от 26 октября 1918 года:

Общество хочет, чтобы было понятно, что в настоящее время не существует вакцины, сыворотки или прививки, которые могли бы защитить кого-либо от гриппа. Желательно, чтобы все избегали истерии и учитывали только официальные сообщения Министерства здравоохранения, поскольку в последнее время в ежедневных газетах появляются различные методы профилактики и лечения, которые могут оказаться скорее вредными, чем полезными.

Практически одновременно ежедневные газеты опубликовали отчет главного хирурга Блу из Бюро общественного здравоохранения США, в котором было выражено практически такое же мнение. Ни одна из этих статей не имела целью критиковать практику вакцинации, а лишь предупреждала общественность о спекуляции и мошеннических гарантиях. Однако они имели неожиданный эффект, приведя к тому, что люди полностью утратили веру в профилактические вакцины и во многих случаях стали фактически враждебно к ним относиться. Именно в этот период под надзором окружного общества и для распространения через Департамент общественного здравоохранения была начата подготовка вакцин из чистых штаммов гриппа. Через два дня после того, как была готова первая партия этой вакцины, власти Красного Креста по телефону сообщили, что больше нет необходимости в вакцине. Человек, ответственный за распространение, конкретно заявил, что «вакцинный бизнес рухнул». Через несколько дней Департамент здравоохранения штата Нью-Йорк () издал приказ о прекращении производства вакцины.

Многие аптеки, имевшие небольшие запасы вакцины, осознали большой спрос на нее и сложность получения новой партии, а также проявили коммерческий подход. Некоторые крупные компании, производящие биологические препараты, не стали исключением. Одна из компаний выпустила листовку, напечатанную красным шрифтом на желтом фоне, в которой говорилось: «Эпидемия гриппа вызвана гриппозной палочкой. Нынешняя эпидемия гриппа имеет тенденцию к развитию пневмонии. Использование нашей вакцины против гриппозной палочки № — предотвратит грипп и позволит избежать пневмонии и других осложнений. В случае развития пневмонии она может быть сокращена до менее чем одной трети смертности и продолжительности, обычной при других методах лечения» и т. д. Практически все вышеуказанные утверждения до сих пор не доказаны и, вероятно, никогда не будут доказаны. Такой бюллетень, несомненно,

подвергает эту фирму-производителя вакцин судебному преследованию в соответствии с законом о защите от ложной и мошеннической рекламы. Было несколько достаточно достоверных случаев, когда представители компаний-производителей вакцин предлагали руководителям заводов и другим лицам равную долю в прибыли, если они будут использовать вакцину именно их марки. Именно в связи с такими случаями автор выступает за принятие законодательных мер, позволяющих советам по здравоохранению контролировать рекламу лекарственных средств и распространение биологических продуктов во время эпидемий.

То, насколько Питтсбург извлечет уроки из опыта с вакцинами, будет зависеть от многочисленных анализов данных, полученных во время эпидемии.

Данные о профилактической ценности смешанных вакцин

Доказательство профилактической ценности смешанных вакцин против эпидемического гриппа полностью зависит от результатов их практического применения на людях в периоды распространения заболевания. Исследования на животных не подходят, поскольку экспериментально воспроизвести эпидемическую форму гриппа не удалось. Если бы все люди были одинаково восприимчивы и одинаково подвержены риску заражения, было бы просто сравнить количество вакцинированных людей, у которых развилась болезнь, с количеством невакцинированных людей, которые заразились ею; но поскольку многие тысячи были вакцинированы, а некоторые из них заразились болезнью, несмотря на это, и большее количество людей, которые не были вакцинированы, полностью избежали заражения, анализ является чрезвычайно сложным.

Важную роль играет фактор времени. В случаях, когда вакцинация была завершена в сообществе до появления там эпидемии, цифры имеют большее значение, чем в тех случаях, когда вакцинация была проведена после того, как эпидемия уже разразилась. Это верно, потому что наиболее восприимчивые люди в сообществе заболевали, как только подверглись воздействию вируса, менее восприимчивые заболели позже, а невосприимчивые вообще избежали заболевания. Всякий раз, когда вакцинация начинается во время эпидемии, лица, вакцинируемые в профилактических целях, обязательно выбираются из тех, кто еще не заболел. Чем позже в ходе эпидемии начинается вакцинация, тем больше будет число лиц, отобранных для вакцинации из числа более или менее естественно иммунных. Тогда, если сравнить общее число случаев среди вакцинированных с общим числом случаев среди невакцинированных, кажущаяся эффективность вакцины увеличивается; но такая оценка не является справедливой, потому что вакцинированная группа неизбежно отбирается из числа относительно иммунных людей, в то время как контрольная группа включает всех очень восприимчивых людей, которые страдали от болезни на момент начала вакцинации. Если вакцинация начинается после того, как эпидемия уже прогрессировала, единственными значимыми цифрами являются те, которые получены путем ежедневного или еженедельного сравнения числа случаев заболевания среди контрольной группы и числа случаев заболевания среди вакцинированных, причем такое сравнение начинается после того дня, когда была завершена профилактическая вакцинация.

Помимо интерпретации результатов, существует, возможно, более серьезная причина для возражения против начала вакцинации во время эпидемии. Она заключается в опасности возникновения временной негативной фазы у пациента, которая делает его несколько более восприимчивым к естественной инфекции в течение нескольких часов сразу после каждой инъекции.

Маккой (15) сформулировал следующие требования, необходимые для идеального эксперимента по вакцинации: 1. Сообщество должно быть как можно более многочисленным и насчитывать не менее 10 000 человек. 2. Условия, в которых они живут, должны быть как можно более одинаковыми. 3. Текучесть, или, скорее, изменение численности населения, должно быть как можно меньше. 4. Социальная служба должна быть эффективной и надежной, чтобы можно было точно установить, когда кто-либо заболел и какой болезнью он страдает. 5. Пятьдесят процентов населения должны быть вакцинированы до наступления эпидемии, а остальные 50 процентов должны быть взяты в качестве контрольной группы.

Не было найдено ни одного примера, который бы соответствовал вышеуказанным требованиям, но были некоторые случаи, когда вакцинация была завершена до появления эпидемии, а в некоторых случаях мы смогли получить еженедельное сравнение между вакцинированными и невакцинированными группами. Большинство представленных данных показывают, что вакцинация начиналась примерно в конце второй или в начале третьей недели эпидемии, а в некоторых случаях — только после того, как пик эпидемии был пройден. Добавьте к этому тот факт, что вакцина вводилась в трех-четыре дозы с интервалом от трех до семи дней — курс, который требовал около двух недель для завершения — и становится очевидным, что полная защитная способность вакцины не приобреталась индивидуумом до тех пор, пока не прошло самое худшее время эпидемии и число случаев быстро не начало снижаться.

Для лучшего понимания результатов этих экспериментов данные будут представлены в трех сериях: I. Случаи, в которых вакцинация была завершена до появления эпидемии. II. Случаи, в которых можно сравнить относительную частоту возникновения гриппа в вакцинированной и невакцинированной группах после завершения вакцинации. III. Случаи, в которых вакцинация была начата после появления эпидемии и в которых доступны только сравнения общих цифр.

Серия I. Случаи, когда вакцинация была завершена до появления эпидемии

1. Единственный случай в Питтсбурге, когда вакцинация была завершена до появления эпидемии, был зарегистрирован в больнице Диксмонт, штат Пенсильвания, и предоставлен мне любезно доктором Хатчинсоном (16). В учреждении находилось около 1000 пациентов и 300 сотрудников. Профилактическая вакцинация была начата 20 октября и завершена примерно 6 ноября. Каждый кубический сантиметр использованной вакцины содержал по 200 000 000 B. Pfeiffer, Micrococcus Catarrhalis, B. Friedlander, пневмококков, стрептококков и стафилококков, как Aureus, так и Albus. Было введено четыре дозы по 4, 8, 12 и 16 минимальных доз соответственно. Прививки проводились с интервалом в четыре дня. Благодаря изолированности учреждения от общего сообщества, первый случай заболевания появился только через две недели, а именно 20 ноября. Результаты представлены в таблице.

	Население.	Количество случаев.	% случаев.	Число смертей.	% смертей.
Вакцинированные	600	44	7,3	0	0
Невакцинированные	700	69	9,8	9	1,2

Ни у одного из вакцинированных пациентов не развилась пневмония, хотя среди невакцинированных было 15 случаев.

Этот эксперимент показывает небольшой процент в пользу вакцинации и указывает на некоторое снижение тяжести вторичных инфекций.

2. Эксперимент, о котором сообщили Маккой, Мюррей и Титер (17), показал результаты, противоположные вышеуказанным, и стал отличным примером небольшого, но полностью контролируемого испытания. В психиатрической лечебнице в Сан-Франциско все пациенты в возрасте до 41 года были разделены на две группы: одна группа оставалась контрольной, а другой вводилась вакцина, предоставленная Ф. О. Тонни из Департамента здравоохранения Чикаго. Вакцина содержала по 500 000 000 B. Influenza, Pneumococcus I, II и III, 1 500 000 000 Pneumococcus IV, 1 000 000 000 Streptococcus Haemolyticus и 500 000 000 Staphylococci. Дозы 0,5 куб. см, 1 куб. см и 1½ куб. см вводились с интервалом 48 часов. Вакцинация была завершена 15 ноября, а первый случай гриппа появился 26 ноября. Результаты приведены в таблице.

	Вакцинированные.	Не вакцинированные.
Лица в группе	390	390
Случаи гриппа	119	103
Случаи пневмонии	23	17
Число смертей	10	7

3. В отчете Минакера и Ирвина (18) были представлены несколько групп мужчин, первые две из которых, по-видимому, относились к нашей первой серии. Они использовали вакцину, каждый кубический сантиметр которой содержал 5 000 000 000 B. Pfeiffer, по 3 000 000 000 Pneumococcus I, и II, 1 000 000 000 Pneumococcus III, 100 000 000 Streptococcus Haemolyticus. В общей сложности они вакцинировали 11 179 человек.

(а) Их первая группа насчитывала 4950 человек, находившихся на карантине в военно-морской учебной базе. Карантин длился 24 дня, и за это время ни один из них не заболел гриппом. 3514 человек были выпущены из карантина в то время, когда в Сан-Франциско ежедневно регистрировалось от 200 до 300 случаев гриппа. Из 3514 человек 15 заболели гриппом, но летальных исходов не было.

(b) На военно-морской базе Мэр-Айленд 1950 морских пехотинцев были освобождены сразу после завершения вакцинации. Их отправили в Валухо и Сан-Франциско, где грипп был в самом разгаре. Было зарегистрировано только 35 случаев заболевания и 1 смертельный исход, которые развились вскоре после того, как эти люди были отпущены в Сан-Франциско. Эта группа сравнивалась с невакцинированной группой из 8232 человек, которые остались на острове Мэр, и среди контрольной группы было зарегистрировано 1296 случаев гриппа и 65 смертельных исходов.

(с) В Сан-Педро было вакцинировано 3100 человек, из которых 53 заболели гриппом, и летальных исходов не было. Заболеваемость среди них сравнивали с распространенностью заболевания в Лос-Анджелесе, но эта часть отчета оставляет желать лучшего в плане относительных дат и т. д.

(d) В четвертой группе, состоящей из 1080 гражданских лиц, было зарегистрировано 14 случаев заболевания, летальных исходов не было. Однако вакцинация этой группы была завершена только через 21 день после появления пандемии в сообществе. Анализы Минакера и Ирвина показывают благоприятный процент вакцинации в первых двух группах, но их группы три и четыре не были достаточно хорошо контролируемы, чтобы быть полезными.

4. В отчете, опубликованном в октябре 1918 года, Эйер и Лоу (29) опубликовали результаты профилактической вакцинации 1000 новозеландских солдат смешанной вакциной против катарального гриппа. Они контролировали свои эксперименты с помощью 19 000 новозеландских солдат, которые не были вакцинированы. Сравнение частоты острых респираторных заболеваний и гриппа во время первичной волны

эпидемии, которая прошла в июне и июле, показало два случая среди вакцинированных солдат и в среднем 43,2 случая на тысячу среди контрольной группы.

Позже они сообщили (58) о результатах гораздо более крупных экспериментов, проведенных в 17 различных лагерях и госпиталях. Используемая ими вакцина была типичной «смешанной» вакциной, за исключением того, что авторы подчеркнули преимущество использования штаммов, удаленных от организма не более чем на три поколения. В некоторых лагерях их отчеты были неблагоприятными, но в целом их результаты, кратко изложенные ниже, были весьма обнадеживающими. В большинстве случаев прививки были завершены непосредственно перед наступлением осенней эпидемии.

Из общей средней численности 21 759 человек примерно 16 104 получили полную профилактическую вакцинацию, а примерно 5700 не были вакцинированы или получили только 1 дозу; развилось 3366 случаев гриппа — 15%; 1,3 % случаев произошло среди вакцинированных, а 4,1 % — среди невакцинированных; 8 % тяжелых случаев среди вакцинированных закончились летальным исходом, по сравнению с 23 % среди невакцинированных. Смертность среди всех инфицированных составила 0,26 % среди вакцинированных и 2,2 % среди невакцинированных.

ПРИМЕЧАНИЕ. Все вышеупомянутые отчеты, составляющие эксперименты «Серии I», указывают на то, что смешанные вакцины снизили количество тяжелых заболеваний и в некоторой степени снизили уровень смертности.

Серия II. Случаи, в которых можно сравнить относительную частоту заболеваний в вакцинированных и невакцинированных группах после завершения вакцинации

1. Отчет о профилактической вакцинации в больнице для душевнобольных в Ретрите, штат Пенсильвания, был любезно предоставлен доктором Чарльзом Б. Мэберри (20). Когда эпидемия приблизилась, учреждение было помещено на карантин и оставалось свободным от гриппа до 28 октября, когда два случая заболевания были зарегистрированы у медсестер, нарушивших карантин. Грипп распространился в мужском отделении, но женские отделения оставались свободными от заболевания на протяжении всей эпидемии. В больнице находилось 370 пациентов мужского пола, но 60 из них были в лазарете и не были включены в подсчет. Из 310 пациентов 210 получили вакцину. Использовалась обычная коммерческая смешанная вакцина, и вакцинация началась через два дня после появления гриппа. В течение первой недели было зарегистрировано 40 случаев гриппа, 6 из которых произошли среди тех, кто получил одну дозу вакцины. После первой недели было зарегистрировано 38 случаев гриппа, 10 случаев пневмонии и 5 случаев смерти среди невакцинированных, что дает показатель заболеваемости 38% и показатель смертности 5% (). В группе вакцинированных после завершения вакцинации не было зарегистрировано ни одного случая заболевания. Маберри далее утверждает, что в палате III единственные случаи, которые появились после вакцинации, были у шести пациентов, которые отказались от профилактических прививок. Это, по-видимому, самый благоприятный из всех отчетов.

2. Медсестры, работающие в больницах по всему миру, сильно страдали от гриппа, и медсестры из Питтсбурга не были исключением. Некоторые больницы вакцинировали медсестер во время эпидемии, а некоторые — нет, и было надеяться, что, сравнивая количество случаев среди вакцинированных и невакцинированных медсестер по неделям, можно будет получить надежные данные. В циркулярном письме, разосланном

во все больницы сообщества, содержалась просьба указать количество медсестер, дату появления эпидемии, использование вакцины, даты прививок и еженедельную заболеваемость гриппом в каждой группе. Только 7 больниц выполнили эту просьбу, и из них только 5 прислали полные данные. Полные отчеты были получены от больниц Allegheny General, Columbia, Presbyterian, South Side и St. Francis. Из 336 медсестер в этих 5 учреждениях 38 заболели гриппом в первую неделю, 48 — во вторую, 39 — в третью, 43 — в четвертую и 45 — после четвертой недели, что в общей сложности составило 213 человек, или заболеваемость 63 %. Больницы Mercy и St. Margaret's сообщили об общем числе медсестер и случаях заболевания гриппом среди них, и, добавив их отчеты, получили, что в 7 больницах работали 521 медсестра, из которых 257 заболели гриппом, что дает заболеваемость 50%; 28 случаев пневмонии и 11 смертей, что дает смертность 2%. Общие цифры из больниц, где использовались вакцины, свидетельствуют против вакцинации, отчасти из-за того, что вакцинация была начата поздно. В этих больницах заболеваемость составила 66%, а смертность — 3%. В больницах, где вакцины не использовались, заболеваемость составила 20%, а смертность — 1,2%. Надежных данных получено не было, но отчет из больницы South Side Hospital был интересен. Из 60 дежурных медсестер 36 заболели гриппом и 2 умерли. Из этого числа 19 заболели в первую неделю. Через три дня после поступления первых пациентов в больницу началась вакцинация, которую прошли большинство дежурных медсестер. Из тех, кто получил вакцину, 20 заболели гриппом и 1 умер в период иммунизации (), но после завершения прививок новых случаев заболевания в обеих группах не было.

Во время эпидемии говорили, что применение вакцины принесло пользу медсестрам больницы West Penn, но автор не смог получить отчет от этого учреждения. Собранные данные о медсестрах оказались бесполезными, хотя и интересными, поскольку показывают, что с помощью цифр можно доказать практически все, что угодно.

Серия III. Случаи, когда вакцинация была начата после появления эпидемии и когда доступны только сравнения общих цифр

Несомненно, самой крупной попыткой профилактики эпидемии гриппа с помощью «смешанных вакцин» была попытка, предпринятая под руководством доктора В. О. Шермана для компаний Carnegie Steel и H. C. Frick Coke. Результаты, которых доктор Шерман надеялся достичь, когда планировал использовать вакцину и собирать данные, уже были представлены. Использовались коммерческие смешанные вакцины, аналогичные тем, которые описаны в эксперименте «Серия I», и вводились четыре дозы с интервалом в три дня. Прививки начались 20 октября 1918 года и были завершены в течение первой недели ноября. Вакцина была введена сотрудникам и их семьям бесплатно. Позже всем сотрудникам были выданы карточки, которые они должны были заполнить и вернуть. На карточках были поля для указания имени, возраста, пола, цвета кожи, количества прививок, а также информации о том, болел ли сам сотрудник или кто-либо из членов его семьи гриппом и сколько дней больные провели в постели. Затем каждому заводу и шахте был предоставлен набор бланков для ведения полной статистики количества прививок и общего числа случаев заболевания гриппом, пневмонией и смертности. На основе отчетов соответствующих заводов и шахт были составлены общие цифры, представленные в таблицах.

Трудности возникали на каждом этапе работы. Спрос на вакцину был настолько велик, что пришлось использовать продукцию трех разных фирм. Врачей было так мало, что большую часть вакцины приходилось вводить тщательно обученным медсестрам. Бюллетени Бюро общественного здравоохранения США и Медицинского общества округа

Аллегейни с предупреждениями о том, что вакцины против гриппа находятся только в экспериментальной стадии, появились как раз в тот момент, когда работа была начата, и вызвали отказ многих людей от завершения вакцинации после введения одной или двух доз. Осталось так мало врачей, что было невозможно осмотреть всех пациентов и определить характер многих заболеваний, которые возникали. Поэтому было решено, что любой работник, у которого в течение трех дней была температура и который болел, страдал гриппом, а любой, кто был прикован к постели в течение семи дней или более, страдал пневмонией. Цифры центрального офиса были составлены на основе отчетов 14 сталелитейных заводов, 1 цементного завода, 4 складов и 57 горнодобывающих районов. Точность данных зависела от тщательной работы большого числа местных статистиков, что затрудняло контроль индивидуальных отклонений. Однако наибольшая трудность заключалась в поиске общей основы для сравнения заболеваемости гриппом, пневмонией и смертности в вакцинированной и невакцинированной группах, поскольку данные по первой группе включали только случаи заболевания после пика эпидемии, а данные по второй группе — случаи заболевания за весь период эпидемии.

Общие цифры приведены в трех диаграммах.

ДИАГРАММА I.

CARNEGIE STEEL COMPANY.

Все заводы, кроме Homestead, City Mills, Columbus, Lucy и Isabella.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА.

1. Число сотрудников, перенесших грипп		5 728	18
2. Количество сотрудников, не заболевших гриппом		24 956	
Общее количество сотрудников		30 684	
3. Общее количество вакцинированных лиц	Одна прививка	2 983	
	Две прививки	3 675	
	Три прививки	4 626	
	Четыре прививки	10 053	
	Всего	21 337	
4. Случаи заболевания гриппом, развившиеся после	Без прививок	2 133	23
	Одной прививки	745	25
	Две прививки	776	21
	Три прививки	794	17
	Четыре прививки	1280	12
	Всего	5 728	
5. Случаи гриппозной пневмонии, развившиеся после	Без прививок	804	37
	Одной прививки	356	48

	Две прививки	403	52
	Три прививки	321	40
	Четыре прививки	459	36
	Всего	2343	
6. Смертность от гриппа и «гриппозной пневмонии» после	Без прививок	104	4,7
	Одна прививка	32	4,3
	Две прививки	33	4,2
	Три прививки	21	2,6
	Четыре прививки	33	2,5
	Всего	223	3,9

ТАБЛИЦА II.

H. C. FRICK COKE COMPANY.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА.

1. Число сотрудников, перенесших грипп		5 248	31,4
2. Количество сотрудников, не заболевших гриппом		11 464	
Общее количество сотрудников		16 712	
3. Общее количество вакцинированных лиц	Без прививок	3 122	
	Одна прививка	2 483	
	Две прививки	2 548	
	Три прививки	3 550	
	Четыре прививки	5 009	
	Всего	13 590	
4. Случаи заболевания гриппом, развившиеся после			47,9
	Без прививок	1 495	(3
	Одной прививки	634	25,5
	Две прививки	770	30,2
	Три прививки	1078	30,4
	Четыре прививки	1 271	25,0
	Всего	5 248	
5. Случаи развития гриппозной пневмонии после			6,3
	Без прививок	94	(4

	Одной прививки	33	5,2
	Две инъекции	42	5,4
	Три прививки	69	6,4
	Четыре прививки	85	6,7
			6,1
	Всего	323	из (всего 4
6. Смертность от гриппа и «гриппа			2,0%
	Без прививок	30	из (4
	Одна прививка	13	2,0
	Две инъекции	21	2,9
	Три прививки	16	1,5
	Четыре прививки	37	2,9
			2,2
	Всего	117	из (4

ТАБЛИЦА III.

ЖЕЛЕЗНАЯ ДОРОГА БЕССЕМЕРА И ОЗЕРА ЭРИ.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА.

1. Количество сотрудников, переболевших гриппом		1 275	24
2. Количество сотрудников, не заболевших гриппом		3 986	
Общее количество сотрудников		5 261	
3. Общее количество вакцинированных лиц	Без прививок	3 091	
	Одна прививка	23	
	Две прививки	249	
	Три прививки	479	
	Четыре прививки	1210	
	Всего	2 170	
4. Случаи заболевания гриппом, развившиеся после	Без прививок	705	55
	Одной прививки	111	48
	Две прививки	91	36
	Три прививки	129	27
	Четыре прививки	239	19
	Всего	1 275	

5. Случаи развития гриппозной пневмонии после		40
Без прививок	283	(4
Одной прививки	75	67
Две инъекции	59	64
Три прививки	51	42
Четыре прививки	69	28
Всего	537	
6. Смертность от гриппа и «гриппозной пневмонии» после		5,6
Без прививок	40	(4
Одной прививки	5	4,5
Две инъекции	0	
Три инъекции	0	
Четыре прививки	3	4,3
Всего	48	

Графики I и III показывают снижение заболеваемости гриппом, прямо пропорциональное количеству сделанных прививок. Этот вывод был бы очень важным, если бы вакцинация была завершена до появления эпидемии. Однако ни один из этих графиков не содержит убедительных доказательств того, что вакцина снизила относительное число случаев пневмонии или значительно уменьшила смертность. График I также показывает интересный факт: грипп встречался немного чаще среди тех, кто получил одну прививку, чем среди тех, кто не был вакцинирован вовсе.

График II указывает на то, что грипп встречался гораздо реже у вакцинированных, чем в контрольной группе, но более тщательный анализ выявляет противоречивый вывод о том, что грипп встречался с одинаковой частотой в группе из 634 человек, получивших только 1 дозу, и в группе из 1271 человека, прошедших полный курс вакцинации.

Отчеты из отдельных сообществ были настолько противоречивыми, что попытка их проанализировать приводит только к путанице.

Сообщений о вредных последствиях применения вакцины не поступало, и несколько врачей, лечивших больных сотрудников, утверждают, что, хотя цифры этого не показывают, они уверены, что вакцинированные люди в целом были не так больны, как те, кто не был вакцинирован.

Учитывая условия, в которых проводилась вакцинация и составлялись отчеты, доктор Шерман счел неоправданным составлять отчет, опасаясь, что из данных могут быть сделаны ошибочные выводы. Мы очень благодарны ему за предоставление его отчетов, без которых наш отчет об эпидемии гриппа в Питтсбурге был бы очень неполным.

2. Другая крупная сталелитейная корпорация, которая использовала вакцину, но попросила не разглашать ее название, предоставила следующий отчет. Во время эпидемии компания предложила бесплатную вакцинацию своим 27 000 сотрудникам и их семьям. Использовались коммерческие смешанные вакцины, было сделано три инъекции, и вакцинация началась 19 октября, что примерно соответствовало пику эпидемии в Питтсбурге. Результаты включают записи обо всех сотрудниках, которые пропустили более шести дней с 1 октября по 30 ноября.

	ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ		ПНЕВМОНИЯ		СМЕРТНОСТЬ			
	№	%	№	%	№	%		
СОТРУДНИКИ	Получили только одну дозу	3 895	511	13,13	31	0,8	28	0,72
	Получили только две дозы	3 329	414	12,44	40	1,2	19	0,57
	Получили все три дозы	9 897	468	4,75	46	0,46	32	0,32
	Итого вышеуказанного	17 119	1393	8,14	117	0,68	79	0,46
	Не получали дозы	10 036	1522	15,17	154	1,53	106	1,06
	Итого для обеих групп	27 155	2915	11,66	271	1,10	185	0,76

Прежде чем делать удовлетворительные выводы на основе этих цифр, необходимо узнать, сколько из 10 036 человек заболели до вакцинации и не было ли снижение заболеваемости в этой группе схожим с тем, которое наблюдалось среди пациентов, заболевших гриппом в промежутках между прививками. Относительно высокий процент случаев после первой и второй доз можно объяснить одним или, возможно, всеми тремя следующими причинами: (а) общим затиханием эпидемии, которая к моменту введения третьей дозы быстро пошла на спад; (б) повышенной защитой, обеспечиваемой тремя дозами вакцины, и (в) ослаблением сопротивляемости пациента после внезапной сенсibilизации вакциной.

3. Розену (21) приготовил смешанную вакцину, вырастив различные бактерии в глюкозном бульоне в течение 18–36 часов, центрифугируя их () и суспендируя осадок в солевом растворе, а затем составляя вакцину на процентной основе.

ФОРМУЛА ВАКЦИНЫ

Пневмококки типов I (10 %), II (14 %) и III (6 %)	30
Пневмококки группы IV и родственные зеленые диплострептококки, описанные	30
Гемолитические стрептококки	20
Золотистый стафилококк	10 процентов.
Вирусы гриппа	10 процентов.

Большая часть вакцины была распределена в радиусе 200 миль от Рочестера, штат Миннесота, но образцы были предоставлены врачам по всей стране, которые согласились предоставить статистические данные по ее применению. Не было обнаружено никаких доказательств того, что эта вакцина вызывала временное снижение сопротивляемости организма пользователя. Из 20 972 вакцинированных лиц за шесть недель после вакцинации было зарегистрировано 14,6 случаев гриппа, 1,8 случаев пневмонии и 1,8 случаев летального исхода на тысячу человек. В качестве контрольной группы он взял «лиц, проживающих в учреждениях, колледжах, на фабриках и в сообществах, где использовалась вакцина, и включил только те отчеты, которые содержали точные данные о заболеваемости и смертности среди них». Среди 61 753 таких контрольных лиц он обнаружил 229 случаев гриппа, 15,7 случаев пневмонии и 3,4 случая смерти на тысячу. На основании своих результатов он пришел к выводу, что «по-видимому, возможно обеспечить определенную степень иммунитета путем профилактических прививок лицам против более серьезных респираторных инфекций во время нынешней эпидемии». Довольно сложно согласиться с интерпретацией Розенова представленных им цифр, поскольку он не учел стадию эпидемии, на которой проводилась вакцинация, ни среди вакцинированных, ни среди невакцинированных. Такое сравнение было бы практически невозможно, поскольку вакцина поставлялась в разных количествах в такое большое количество мест.

4. Отчет о Лиг-Айленде (22). Вакцины использовались в качестве профилактического средства у 50 человек, большинство из которых были стажерами в больнице и находились в палатах от 12 до 15 часов в день. Использовались и другие меры предосторожности, такие как маски, но ни один случай заболевания в этой группе не был зарегистрирован. Вакцина использовалась в качестве лечебного средства в 50 неосложненных случаях; ни один из пациентов, которым вакцина была введена на ранней стадии, не заболел пневмонией.

5. Отчет военно-морской верфи Пьюджет-Саунд (23). Вакцина, использовавшаяся на этой станции, была изготовлена из гемолитических стрептококков, никаких других организмов не использовалось; 4212 человек были вакцинированы, и ни один из них не умер от гриппа. Среди 111 филиппинцев, изолированных и вакцинированных, было зарегистрировано только 2 случая заболевания. Среди 361 морского пехотинца, вакцинированного на раннем этапе, было зарегистрировано 2 случая заболевания. Среди 62 морских пехотинцев на складе боеприпасов, которые были вакцинированы рано, было зарегистрировано 3 случая заболевания, только 1 из которых произошел после завершения вакцинации. Среди 662 матросов в учебном лагере Сизтла заболели только 10 человек. Среди 83 человек в авиационном корпусе было зарегистрировано 32 случая заболевания — 31 из них заболели в течение нескольких часов после первой инъекции. Ни в одной из вышеперечисленных групп не было летальных исходов. Период наблюдения был завершен 21 октября, и после этой даты было зарегистрировано так мало случаев гриппа, что на момент получения данных эпидемия, по-видимому, практически закончилась.

6. Китано (24) использовал вакцину для профилактики, содержащую 0,2 мг бацилл Пфайфера на кубический сантиметр, на 10 300 человек с обнадеживающими

результатами. Он использовал вакцину для лечения 87 пациентов, и ни один из них не умер. В той же группе было 270 случаев, которые лечили обычным способом, с летальностью 23 %. Вакцина уменьшила тяжесть заболевания, сократила его продолжительность и снизила смертность.

7. Уинн (25) использовал смешанные вакцины для лечения гриппа и считал, что при раннем введении они прерывают течение болезни.

8. Норман Уайт (26) утверждает, что вакцинация в Индии была бы нецелесообразной, поскольку болезнь протекает настолько быстро и тяжело, что закончилась бы до того, как бесчисленные врачи смогли бы завершить прививки.

9. Уайтингем и Симс (27) сообщили об использовании смешанной вакцины в учреждении, где 156 человек были привиты, а 149 — нет. Заболеваемость составила 5% среди привитых и 12% среди контрольной группы. В отчете не упоминается, на какой стадии эпидемии была проведена вакцинация.

10. Cadham (28) сообщил о вакцинации в военном госпитале и среди гражданского населения в окрестностях Виннипега. Из 282 вакцинированных солдат, поступивших в госпиталь, 17 заболели пневмонией и 5 умерли. Из 238 невакцинированных 41 заболел пневмонией и 17 умерли. Среди 24 184 гражданских лиц, получивших две дозы, 9,7% заболели гриппом, 0,5% заболели пневмонией и 0,09% умерли. Среди 85 941 человека из контрольной группы 24,8% заболели гриппом, 2,2% заболели пневмонией и 0,66% умерли. Кэдхэм утверждает, что большинство прививок было сделано в начале эпидемии, но точных статистических данных по этому вопросу не велось.

11. 14 октября 1918 года (30) в Британском военном министерстве была проведена конференция для обсуждения профилактической вакцинации и вакцин для лечения гриппа. Были разработаны подробные планы по дозировке и сбору статистических данных.

ПРИМЕЧАНИЕ. По уже указанным причинам отчеты в Серии III не содержат достоверных данных, на которых можно было бы основывать свои выводы о ценности профилактической вакцинации против эпидемического гриппа.

Попытка предотвратить пневмонию как осложнение гриппа с помощью липовакцины

Уитмор, Феннел и Петерсон (31) разработали метод приготовления масляной суспензии убитых бактерий, которую они называли «липовакциной». Сначала этот метод использовался для изготовления вакцин против брюшного тифа и дизентерии. Преимущества липовакцин (32) по сравнению с солевыми суспензиями заключаются в следующем: предотвращение аутолиза бактерий, что увеличивает срок действия вакцины; медленное всасывание дозы, что позволяет пациенту в течение нескольких дней или недель продолжать всасывать вещества, вызывающие иммунитет; введение одной массивной дозы, что позволяет отказаться от трех доз, необходимых при использовании солевых суспензий; и, возможно, также прямое снижение токсичности дозы за счет липоидного материала.

На основании классификации пневмококков, проведенной Дошезом и Гиллесли (33) в этой стране, а также Листером (34) (35), (36) в Южной Африке, а также на основе успешного применения последним антипневмонической вакцины в Ранде, в Военной медицинской школе была подготовлена антипневмоническая липовакцина, содержащая примерно по 10 000 000 000 пневмококков типов I, II и III. Вакцина была изготовлена путем выращивания пневмококков в декстрозном бульоне, центрифугирования их из

бульона с помощью безопасной молочной центрифуги, сушки осадка при 55 °С, взвешивания его таким образом, чтобы каждый кубический сантиметр готовой вакцины содержал 0,83 мг каждого типа, и приготовления их суспензии в оливковом масле. В последнее время используется хлопковое масло.

Результаты использования солевой суспензии вакцины против пневмококков в лагере Аптон были опубликованы Сесилом и Остином (37). Исследование агглютинации и защитной способности сыворотки 42 человек, вакцинированных против пневмококков типов I, II и III, показало, что определенный иммунный ответ можно было обеспечить для типов I и II, но не для типа III. В лагере было вакцинировано 12 519 человек, и большинство из них получили три или четыре прививки с интервалом от пяти до семи дней. Мужчины находились под наблюдением в течение десяти недель, и за это время среди тех, кто получил две или более инъекции, не было зарегистрировано ни одного случая пневмонии трех фиксированных типов. В контрольной группе из примерно 20 000 человек было зарегистрировано 26 случаев пневмонии типов I, II и III. Частота пневмококковой пневмонии типа IV была ниже среди вакцинированных, чем среди невакцинированных групп. Однако среди вакцинированных мужчин было 17 случаев пневмонии, по сравнению с 173 случаями пневмонии среди контрольной группы. Годовая смертность от пневмонии для вакцинированных групп в армии составляла 0,83 на тысячу, а для невакцинированных групп — 12,8.

Феннелл сообщил об использовании пневмо-липовакцины в Вашингтоне во время эпидемии гриппа, но количество случаев, приведенных им, было слишком мало, чтобы сделать окончательные выводы. Его результаты выглядели обнадеживающими.

Сесил и Воган (37а) сообщили о результатах вакцинации пневмо-липовакциной в лагере Уилер; 13 460 мужчин, составляющих 80 % лагеря, были привиты. Большинство из этих мужчин находились под наблюдением в течение 2 или 3 месяцев после вакцинации, и среди них было зарегистрировано 32 случая пневмококковой пневмонии типов I, II и III. В одной пятой лагеря, которая не была вакцинирована, произошло 43 случая пневмонии. Они наблюдали, что грипп вызывал заметное снижение сопротивляемости пневмонии как у вакцинированных, так и у невакцинированных мужчин. Из 155 случаев пневмонии всех типов, которые развились через неделю или более после вакцинации, 133 были вторичными по отношению к гриппу. Смертность среди вакцинированных мужчин через неделю или более после вакцинации составила 12,2%, тогда как смертность по 327 случаям всех типов пневмонии, которые произошли среди невакцинированных групп, составила 22,3%. Смертность от первичной пневмонии среди вакцинированных групп составила 11,9%, а среди невакцинированных — 31,8%. Было установлено, что защитные тела не начинают появляться в сыворотке после введения липовакцин до восьмого дня после инъекции. Двадцать четыре случая пневмонии произошли в первую неделю после вакцинации. В своих выводах Сесил и Воган утверждают, что не было никаких доказательств того, что пневмококковая вакцина предрасполагала человека, даже временно, к пневмококковой или стрептококковой пневмонии. Большинство реакций после вакцинации были легкими, но одним из неприятных моментов было то, что у определенного процента пациентов в месте инъекции сохранялась небольшая колеблющаяся масса. Лейси видел ряд таких кист, из которых была аспирирована жидкость, и было установлено, что она представляла собой стерильную маслянистую жидкость с большим количеством лейкоцитов. В одном случае первичная реакция исчезла через несколько дней после вакцинации, но повторилась через четыре месяца и сохранялась в течение нескольких недель.

ПРИМЕЧАНИЕ. Армейская липовакцина, по-видимому, обеспечивает определенную защиту от пневмонии, которая была самым опасным осложнением гриппа. Защитные

вещества появляются в сыворотке крови только через восемь дней после вакцинации, и хотя нет однозначных доказательств того, что сразу после вакцинации наблюдается временное повышение восприимчивости, лучшие результаты, несомненно, будут получены в том случае, если доза вводится за несколько дней до появления эпидемии. Имеются данные, что вакцина не защищает от гриппа, но осложнение в виде пневмонии реже встречается у вакцинированных, чем у невакцинированных лиц.

Резюме

Записи о попытках привить иммунитет к гриппу с помощью вакцин были разделены на связанные группы и изучены. Те, в которых использовались чистые штаммы Пфайфера, были рассмотрены в одной группе. Те, в которых использовались смешанные вакцины, были проанализированы в трех подгруппах или сериях в зависимости от соотношения между временем вакцинации и наступлением эпидемии, от того, проводилось ли еженедельное сравнение заболеваемости гриппом среди вакцинированных и невакцинированных групп, и от того, были ли доступны статистические данные для общего сравнения. Третья группа включала отчеты об использовании армейских пневмо-липовакцин для профилактики вторичных осложнений гриппа в виде пневмонии.

Выводы

На основании наших статистических данных мы делаем следующие выводы:

1. На данный момент нет доказательств того, что вакцины, состоящие исключительно из штаммов бацилл Пфайфера, обеспечивают иммунитет к эпидемическому гриппу.
2. Единственные данные, которые можно использовать в качестве основы для оценки эффективности смешанных вакцин в качестве профилактического средства против эпидемического гриппа, должны быть получены в ходе экспериментов, в которых вакцинация была либо завершена до появления эпидемии, либо в которых можно проводить еженедельные сравнения между количеством случаев заболевания в вакцинированных и невакцинированных группах.
3. Данные, полученные в результате экспериментов, проведенных с учетом вышеуказанных условий, не являются окончательными, но дают мало оснований для утверждения о ценности смешанных вакцин в защите от гриппа. Однако есть признаки того, что смешанные вакцины, примененные до начала эпидемии, уменьшают количество и тяжесть вторичных пневмоний и, вероятно, в небольшой степени снижают смертность.
4. Армейская пневмо-липовакцина, по-видимому, обеспечивает некоторую защиту от первичных инфекций пневмококками типов I, II и III и несколько меньшую защиту от вторичных пневмококковых инфекций этими штаммами после гриппа.
5. Хотя невозможно утверждать, что большое количество случаев гриппа, развивающихся практически сразу после вакцинации, не произошло бы в любом случае, это, по крайней мере, свидетельствует о том, что после прививки происходит временное ослабление иммунитета, и что лицам, недавно прошедшим вакцинацию, следует проявлять особую осторожность, особенно в период эпидемии.

Часть II. ОБЩИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРЫ

Одной из наиболее примечательных особенностей пандемии 1918 года была огромная скорость, с которой она распространилась по всему миру. От сообщения о первых случаях заболевания в Бостоне до появления эпидемии в Сан-Франциско прошло менее двух месяцев, а пики двух эпидемий разделило всего около месяца. По-видимому, ни одна часть мира не избежала эпидемии. Азия, Европа, Африка, Северная и Южная Америка, Карибский бассейн () и некоторые отдаленные острова Тихого океана — везде были зарегистрированы крупные эпидемии с высокой смертностью и большими страданиями. Прискорбная неэффективность мер предосторожности по сдерживанию распространения или, по крайней мере, по ограничению заболевания может быть в некоторой степени компенсирована необычными условиями, в которых жили почти все люди. Из-за войны огромное количество людей со всего мира собралось вместе. Тысячи мужчин были размещены вместе в армейских лагерях или учебных казармах. Еще тысячи занимались оказанием помощи или производством боеприпасов. Большинство тех, кто остался дома, выполняли двойную работу и испытывали сильное нервное напряжение. Все и везде работали на пределе своих сил и, как следствие, были утомлены. Военные нужды привели к сокращению количества продуктов питания в целом, и в частности сахара и жиров. Транспортное сообщение, как между странами, так и внутри страны, никогда не было таким интенсивным, а жилищные условия — такими нехватными. Таким образом, вполне вероятно, что все эти и многие другие изменения в повседневной жизни людей привели к снижению их сопротивляемости и в то же время увеличили их шансы заразиться. Один момент, по крайней мере, выделяется особенно ярко, а именно то, что «грипп, как он проявлялся клинически во время первой большой волны, отличался от тех случаев, которые появились позже». Это проявилось в остроте начала заболевания, тяжести симптомов и высокой смертности. Поэтому любые меры, которые обеспечивали защиту, пусть даже на время, заслуживают повторного рассмотрения.

Учитывая тот факт, что после всех предыдущих эпидемий гриппа вскоре наступали рецидивы, и в надежде стимулировать совместное исследование профилактических мер, Американская ассоциация общественного здравоохранения (57) на своем заседании в Чикаго в декабре 1918 года назначила комитет для разработки «предварительной рабочей формулы, основанной на фактах и мнениях, высказанных на заседании». Здесь приводится краткое изложение мнений, взятых из отчета комитета. Они сообщили, что болезнь, вероятно, была вызвана каким-то микроорганизмом или вирусом, который еще не был идентифицирован; что, хотя она была известна как «грипп», не было известно, что она идентична болезни, общеизвестной под этим названием; что не было известного лабораторного метода, позволяющего отличить ее от обычной простуды, бронхита и т. д.; что не существует известного лабораторного метода определения момента, когда пациент перестает быть заразным; и что смертность от гриппа () была вызвана вторичной пневмонией, возникающей в результате заражения одной или несколькими формами стрептококков, одной или несколькими формами пневмококков или так называемым гриппозным бациллом или бациллой Пфайфера. В связи с тем, что в этом отчете ясно и лаконично изложены мнения, которые в то время разделяло большинство медицинских работников, приводим здесь *дословно* часть отчета.

«Существуют убедительные доказательства того, что инфекционные микроорганизмы или вирусы гриппа выделяются из носа и рта инфицированных людей. Столь же убедительно доказано, что они попадают в организм через рот или нос человека, заразившегося этой болезнью, и никаким другим способом, за исключением крайне маловероятного попадания через глаза посредством конъюнктивы или слезных каналов.

Если допустить, что грипп распространяется исключительно через выделения из носа и горла инфицированных людей, попадающие в нос и горло других людей, восприимчивых к этой болезни, то независимо от того, какой в конечном итоге будет определен возбудитель или вирус, профилактические меры логически следуют из принципов, указанных ниже, и поэтому нет необходимости ждать обнаружения конкретного микроорганизма или вируса, прежде чем принимать такие меры.

«1. Прервать пути передачи инфекции от одного человека другому.

«2. Сделать людей, подверженных инфекции, иммунными или, по крайней мере, более устойчивыми к ней с помощью вакцин.

«3. Повысить естественную сопротивляемость людей, подверженных заболеванию, путем укрепления их здоровья».

Способы и средства реализации этих принципов многообразны, и цель данной статьи состоит лишь в том, чтобы собрать воедино некоторые из наиболее важных аргументов «за» и «против» некоторых из предложенных мер, которые кажутся наиболее важными.

Предлагаемые методы прерывания каналов передачи инфекции

(а) Жесткий карантин для всех лиц, страдающих заболеванием, и всех контактировавших с ними. Во время эпидемии многие люди выступали за введение карантина. Было отмечено, что заболевание наиболее быстро распространяется в лагерях, на кораблях и в местах, где обычно находится большое количество людей, находящихся в тесном контакте; что оно столь же заразно, как и , и приводит к летальному исходу быстрее, чем большинство заболеваний, подлежащих регулярному карантину; что, хотя и признавалось, что не существует лабораторного метода, позволяющего поставить точный диагноз, и метода, позволяющего определить, как долго выздоравливающие пациенты способны передавать болезнь, как, например, в случае дифтерии, все же не вызывает сомнений ценность произвольного карантина, применяемого при кори, скарлатине и оспе, которые являются заболеваниями, причины которых неизвестны. Кроме того, было высказано мнение, что полная изоляция и карантин не только защитят общество от гриппа, но и в определенной степени защитят пациента от контакта с многочисленными внешними штаммами пневмококков и стрептококков, тем самым уменьшив вторичную инфекцию и снизив общую смертность.

Есть много причин, по которым карантин не применим при эпидемии гриппа. Наиболее важной из них, вероятно, является невозможность поставить точный диагноз, особенно на ранних стадиях в легких случаях. Это может иметь несколько негативных последствий. По-настоящему больные пациенты будут откладывать вызов врача до последнего момента из-за страха перед ненужным карантином. Многие ненужные и несправедливые карантинные меры будут применяться в случаях, когда диагноз неясен, а врач стремится эффективно проводить карантинные меры. Многие пациенты будут контактировать с окружающими и заражать своих соседей, пока будет ставиться диагноз. Грипп был настолько заразен во время эпидемии, что для достижения положительных результатов потребовался бы общий карантин не только всех инфицированных лиц, но и всех контактировавших с ними, а поскольку почти все были либо пациентами, либо контактировавшими с ними, все сферы деятельности были бы буквально парализованы этой процедурой. Если верно, что инфицированный человек наиболее опасен для окружающих до появления у него симптомов, то он является носителем, которого невозможно обнаружить и контролировать. В пользу гипотезы о том, что инфицированные люди распространяют болезнь до появления у них симптомов, говорят

следующие факты. По мере распространения болезни от общины к общине чиновники стали внимательно следить за появлением первых случаев заболевания. В армейских казармах и крупных учреждениях часто удавалось выявить первый случай заболевания на ранней стадии. Во многих случаях больной сразу же изолировался, но я не видел ни одного случая, когда такая мера помогала сдержать распространение болезни. По мере появления последующих случаев заболевания их также сразу же изолировали, но болезнь продолжала распространяться. Блумфилд (38) привел случай со студентом, который провел несколько часов в гостях у своей сестры в той части страны, где не было гриппа. В тот момент он выглядел здоровым, но через шесть часов после возвращения в школу у него развился грипп. Через два дня после контакта сестра тоже заболела. С другой стороны, он рассказал о студенте, который не заразился болезнью, хотя он спал две ночи в одной постели со своим соседом по комнате, который вернулся в школу с хорошо развитым гриппом. Неудачные попытки передачи гриппа в экспериментах Розену (37), Маккоя (37а) и других уже упомянутых исследователей указывают на то, что пациенты, у которых был взят материал, уже не были заразны, хотя у некоторых из них симптомы проявлялись всего около 12 часов. Блумфилд заметил, что общее использование масок в палатах не изменило ход эпидемии, и заявил, что если маски обеспечивают защиту, то следует предполагать заражение от ранних неизолированных случаев.

При условии, что грипп обычно передается в период инкубации, что, по-видимому, соответствует фактам, строгий карантин при эпидемии гриппа является невыполнимым и, вероятно, бесполезным.

Частичная изоляция с помощью системы кубиков

Так называемая система кубиков заключается в разделении комнат, а точнее палат, на небольшие отсеки с помощью подвешенных на проволоке простыней, так что каждая кровать отделена от соседней. Каппс (39) положительно отзывался об этом методе, применяемом в лагере Грант, где простыни или половинки палаток подвешивались на проволоке или на каркасах москитных сеток, которые были частью стандартных кроватей. Врачи, медсестры и санитары были вынуждены носить маски в палатах, а пациентам не разрешалось выходить из кубиков без них. Обсуждая эту статью, Тейер подчеркнул важность скрининга, ношения масок и халатов, а также рекомендовал тщательно мыть руки между осмотром каждого из двух пациентов; Эмерсон обратил внимание на тот факт, что первая демонстрация системы кубиков как адекватного средства профилактики острых респираторных заболеваний была проведена в Институте Пастера () в Париже, где она использовалась в течение 10 лет. Последний заявил, что эта система использовалась в различных больницах Америки и была необходима для лечения дифтерии, кори и скарлатины. Он также указал, что если бы удалось усовершенствовать технику личной гигиены медсестер, врачей и санитаров, то высоту перегородок между кабинами можно было бы уменьшить до уровня «красной нити». Этот метод, безусловно, заслуживает внимания и испытания, особенно в крупных общественных больницах и государственных учреждениях.

Использование лицевой маски

Вопрос о целесообразности ношения марлевой маски на рту и носу во время эпидемии гриппа остается открытым. Однако маски оказались полезными для защиты от некоторых других заболеваний дыхательных путей. В декабре 1917 года Уивер (40) положительно отзывался об использовании марлевых масок в больнице инфекционных

заболеваний Дюранда. Маски использовались медсестрами, ухаживающими за пациентами с инфекционными заболеваниями, а также пациентами, выздоравливающими от дифтерии, менингита или пневмонии, которые находились в одних палатах с пациентами с другими респираторными заболеваниями. В более поздней статье Уивер (41) заявил, что благодаря использованию масок им удалось снизить процент носителей дифтерии среди медсестер в палатах для больных дифтерией до 5,2%, по сравнению со средним показателем 23,25% за 20 месяцев, непосредственно предшествовавших их внедрению. Он рекомендовал врачам повсеместно использовать маски при контакте со всеми типами респираторных заболеваний. В марте 1918 года Каппс (39а) сообщил об обнадеживающих результатах в борьбе с инфекциями благодаря ношению масок всеми пациентами в лагере Грант. Во время эпидемии ношение масок стало довольно распространенным явлением и было очень популярно во многих районах.

Недавно было проведено несколько серий лабораторных экспериментов, чтобы определить, имеют ли маски практическую ценность. Эксперименты в основном заключались в распылении культур живых бактерий на стерильные бактериальные чашки, которые были защищены одним или несколькими слоями марли. Был сделан ряд изменений в способе проведения экспериментов: (а) расстояние между соплом распылителя и маской варьировало, а расстояние между чашкой и маской оставалось постоянным; (б) расстояние между чашкой и маской варьировалось, а расстояние между соплом и маской оставалось постоянным; (с) использование масок как над соплом распылителя, так и над чашкой оставалось постоянным, а расстояние между двумя масками варьировалось. В несколько ином наборе экспериментов маска была помещена на рот человека, которому было велено говорить или кашлять над чашкой с агаром, а чашка с бактериями удерживалась на различных измеренных расстояниях от лица. Подсчитав количество колоний, которые развились на чашках, можно было получить достаточно надежные данные об эффективности перехвата бактерий марлей. Уивер (42) обнаружил, что при использовании достаточного количества марли она отфильтровывает все бактерии, проходящие из брызг в направлении чашки. Эффективность маски прямо пропорциональна тонкости сетки и количеству используемых слоев. Дауст и Лион (43) провели серию экспериментов, чтобы определить расстояние, на которое переносятся капли при выбросе в различных условиях. Они обнаружили, что при обычной речи инфицированный материал разбрасывается на расстояние около четырех футов, а при кашле — на расстояние около десяти футов. Они продемонстрировали, что маски из марли со средней ячейкой, толщиной от двух до десяти слоев, надеваемые кашляющим человеком, не препятствуют попаданию инфекционного материала в воздух, но что трехслойная маска из масляной ткани гораздо более эффективна. Халлер и Колвелл (44) провели три отдельных серии экспериментов — одну с маской на рту пациента, одну с маской над тарелкой и третью с масками над обоими — и пришли к выводу, что пятислойная маска из сетки 24 × 20 защищала тарелку во второй серии экспериментов. Они предложили пометить одну сторону маски, чтобы она всегда носила одной и той же стороной наружу. Лиит (45) в Англии на основе аналогичной серии экспериментов пришел к выводу, что сухая маска из шести-восьми слоев масляной муслины, надетая на контактное лицо, защищает его от инфекций, передаваемых капельным путем. Данненберг (46) предложил изготавливать марлевую маску на раме из медной сетки, чтобы придать ей форму и держать ее подальше от рта, тем самым сохраняя ее относительно сухой (). Все наблюдатели сходятся во мнении, что сухие маски более эффективны, чем влажные.

Эффективность маски также широко обсуждалась с клинической точки зрения. Минк (47), обсуждая их использование в учебном центре Great Lakes Training Station, сказал, что он не имеет ничего против масок, поскольку они «предназначены для ношения», но

поскольку они «носились» медицинским персоналом центра, 8 % тех, кто использовал маски, заболели гриппом, по сравнению с 7,75 % тех, кто их не использовал; 30 % стоматологов станции заболели, несмотря на то, что все они были привыкли носить маски во время работы. Обсуждая маски, Воган (48) сказал: «Что касается масок, я твердо убежден, что мы переоценили их значение. * * * Когда я приехал в лагерь Девенс, там не использовали маски. Я собрал врачей и сказал им, что их использование не является обязательным, но добавил: «Каждый врач, который лечил больных легочной чумой и не носил маску, умер от нее, и каждый человек, который ухаживал за больными легочной чумой и не носил маску, заразился ею». После этого им разрешили выбирать самим. Было отмечено, что эпидемия сразу же пошла на спад в Сан-Франциско, где на улицах было введено всеобщее обязательное ношение масок, но также говорят, что эпидемия в Лос-Анджелесе, которая протекала параллельно с эпидемией в Сан-Франциско и где маски использовались только выборочно, начала спадать одновременно. Хотя трудно установить факты, похоже, что при условии, что эпидемия гриппа передается по воздуху или через капельки, всеобщее использование масок должно уменьшить количество случаев заражения. Было высказано мнение, что маски лишь способствуют продлению эпидемии, и что восприимчивые люди заболевают после того, как собственно эпидемия уже прошла. Если маска защищает восприимчивого человека до тех пор, пока вирулентность болезни не снизится, это повышает шансы этого человека на выздоровление, и поэтому стоит того, чтобы ее носить.

Общие распоряжения о закрытии

В большинстве крупных городов были изданы приказы о закрытии церквей и театров и запрете всех видов публичных собраний. В Нью-Йорке эти места публичных собраний не были закрыты, и в качестве аргумента против закрытия в будущем было указано, что уровень смертности там был ниже, чем в Бостоне, Филадельфии, Питтсбурге и т. д. Коупленд (49) из Нью-Йоркского совета здравоохранения заявил, что неинфицируемые кинотеатры были закрыты, но театры использовались в качестве мест публичного обучения. Относительно низкий уровень смертности в Нью-Йорке было трудно объяснить, но совершенно точно, что это не имело никакого отношения к тому, что приказы о закрытии не были в моде. Если бы было возможно получить эти цифры, было бы действительно интересно сравнить уровень смертности от гриппа среди посетителей театров Нью-Йорка во время эпидемии с уровнем смертности населения в целом.

Вообще говоря, во время любой эпидемии нежелательны любые ненужные публичные собрания. Хотя наши точные знания о способах передачи гриппа неполны, несомненно, что это контактная болезнь. Известно, что люди, которые подверглись воздействию вируса, но еще не заразились болезнью, передавали ее третьим лицам. Некоторое количество людей из зараженных семей будет посещать публичные собрания, пока они в состоянии это делать, поскольку невозможно собрать большую группу людей, которые все будут вести себя честно. Конечно, такие места встреч могут в некоторой степени использоваться для успокоения паники и информирования населения о мерах по охране здоровья, но существует много эффективных и гораздо менее опасных способов достижения тех же результатов. Воган в книге « » (Опыт и наука в области профилактики и лечения инфекционных заболеваний), обсуждая собрания в больших залах, упомянул, что в зале в Кэмп-Форест, который вмещал 9000 человек, между носами людей было расстояние около 16 дюймов в поперечном направлении. Он указал, что если многие из них разговаривали, кашляли или чихали, загрязнение воздуха вскоре становилось настолько сильным, что наличие крыши над зданием не имело большого значения. Он

подчеркнул тот факт, что людей можно скучить как на открытом воздухе, так и в помещении. Вентиляция, несомненно, является важным фактором, но она не может исправить проблему переполненности. Что касается образовательной ценности публичных собраний, то можно заметить, что постоянные посетители театров и кинотеатров в 1918 году привыкли к призывам, касающимся всевозможных общественных движений, которые озвучивали ораторы, появлявшиеся между актами или фильмами, но закрытие этих заведений напугало их настолько, что они стали уделять гораздо больше внимания профилактическим мерам, чем почти всему остальному, что могло произойти. «Наглядные уроки всегда превосходят дидактическое обучение». В Чикаго был выдвинут новый аргумент в пользу закрытия театров. Говорили, что, не имея куда пойти, многие люди ложились спать раньше и получали больше отдыха, чем обычно. Считалось, что это способствовало повышению их естественной сопротивляемости. Аргумент о том, что закрытие этих заведений послужило лишь задержке эпидемии, является аргументом в пользу этой меры, поскольку вирулентность болезни быстро снижалась по мере развития эпидемии.

Закрытие школ

Советы по здравоохранению в целом были против закрытия государственных школ. Эта позиция вызвала бесчисленные столкновения с обеспокоенными родителями. Органы здравоохранения занимали позицию, что дети относительно невосприимчивы к гриппу; что, находясь в тихой и хорошо проветриваемой классной комнате, они подвергаются небольшому риску заражения; что тех, кто кашляет или чихает, можно сразу обследовать, и что ежедневные школьные осмотры позволят выявить все случаи заболевания на ранней стадии, чтобы врачи и медсестры могли немедленно принять меры для лечения пациентов и защиты их семей. Коупленд выступал за продолжение работы школ в Нью-Йорке, основывая свою позицию на том факте, что из 1 000 000 детей в Нью-Йорке 700 000 проживали в многоквартирных домах. Он считал, что этим детям гораздо лучше находиться в школе, где они получают ежедневную медицинскую помощь, чем на улицах или в антисанитарных домах.

В Питтсбурге школьников опрашивали о количестве больных в их семьях, что давало ценную информацию о стадии эпидемии. Их отправляли домой с распечатанными предупреждениями о том, что нельзя чихать, кашлять и плевать, и таким образом использовали их как средство для обучения родителей. Школы Питтсбурга продолжали работать, пока болезнь ряда учителей и отказ многих учеников от посещения занятий не сделали их закрытие целесообразным.

В пользу закрытия школ было выдвинуто три очень весомых аргумента: (1) Пока школы открыты, дети из зараженных семей вынуждены контактировать с детьми из незараженных семей, и в настоящее время мы не знаем, в какой степени болезнь может передаваться третьим лицам. (2) Дети из еще незараженных семей, которые живут в комфортных условиях и соблюдают гигиену, находятся в гораздо лучшем положении, чем в школе, и их трудно сравнивать с детьми из нечистых многоквартирных домов. (3) Если период наибольшей заразности приходится на время до появления симптомов, то осмотр, хотя и ценен для назначения лечения, не может помочь в сдерживании эпидемии. Очевидно, что при применении распоряжений о закрытии к густонаселенным городам, средним по величине городам и сельским районам необходимо использовать разные меры. Сложность заключается в определении наилучших средств для обслуживания каждого сообщества.

Заккрытие общественных танцевальных залов

Во время эпидемий, несомненно, следует запретить публичные танцы. Они не только обладают всеми негативными чертами других публичных собраний, но и во время танцев люди находятся в очень тесном контакте и часто дышат прямо в лицо друг другу. Кроме того, возникают воздушные потоки и поднимается определенное количество пыли. Во время упражнений танцоры дышат быстрее и глубже, вдыхая необычно большое количество пыли, капель и загрязненного воздуха. Еще одна особенность заключается в «преодолении сопротивления» организма, вызванном чередованием перегрева и быстрого охлаждения тела.

Регулирование общественных мест питания и питья

Общественные места питания являются необходимостью и не могут быть закрыты. Людей следует предупреждать о том, что во время эпидемий их не следует использовать в качестве мест развлечения и скопления людей. Органы здравоохранения должны считать своим долгом следить за стерилизацией посуды и столовых приборов так же, как и за выполнением любых других функций в области общественного здравоохранения, а также настаивать на ежедневной проверке сотрудников таких заведений. Вопрос о пивных барах можно пока оставить в стороне, но фонтанчики с газированной водой, как показывала эпидемия 1918 года, несомненно, представляли большую угрозу. Мороженое, сиропобразные смеси и т. п. различных видов легко заражаются патогенными организмами, которые могут служить вторичными источниками инфекции, если не в ином качестве. Кроме того, сиропы прилипают к ложкам и стаканам, которые редко тщательно моются и практически никогда не стерилизуются между посетителями. Использование бумажных тарелок и стаканов () — вероятно, шаг в правильном направлении, но ложки должны тщательно мыться и стерилизоваться. Тот факт, что работники газированных напитков не всегда отбираются по высокому уровню интеллекта и, как правило, в значительной степени полагаются на свои собственные гигиенические процедуры, делает вероятность передачи инфекций в этих местах огромной. Если газированные напитки разрешается продавать во время эпидемий, то только под очень строгим контролем со стороны органов здравоохранения. Обожжение всей посуды должно быть обязательным по закону.

Людей следует предупреждать о необходимости соблюдать особую чистоту при приготовлении всех продуктов питания в домашних условиях. Обсуждая недавнюю эпидемию, Линч и Каммингс (50) заявили, что «вода для мытья посуды оказалась основным путем передачи инфекции от больных к здоровым в армии». Воган сказал: «Я почти уверен, но не убежден, что инфекция, передаваемая от рук к рту, имеет большее значение, чем инфекция, передаваемая капельным путем».

Регулирование дорожного движения

Деловая деятельность должна вестись как во время эпидемии, так и в обычное время, и сотрудники должны добираться до места работы и обратно. В городах, где расстояние от места жительства до деловых районов велико, необходимо использовать трамваи и другие виды общественного транспорта. Их использование, несомненно, увеличивает количество контактов и приводит к более широкому распространению болезни, но, как и питание в общественных ресторанах, это риск, на который многие вынуждены идти. Немногие места предлагают лучшие возможности для заражения, чем трамваи, где люди всех

уровней интеллекта, представляющие все состояния здоровья и степени чистоты и нечистоты, тесно скучиваются, дышат друг другу в лицо и держатся за одни и те же ремни и поручни.

В Питтсбурге вагоны вмещают от 30 до 50 человек, но в утренние и вечерние часы они переполнены и часто перевозили более 100 пассажиров за раз. Здесь также бросается в глаза неопрятный, равнодушный иностранный элемент, и эти люди, как известно, пренебрегают всеми правилами гигиены. Через несколько дней после появления эпидемии на трамваях появились плакаты с предупреждениями о запрете кашлять, плевать и чихать. На плакатах было указано, что заболевшие люди должны идти домой, ложиться в постель и оставаться там до выздоровления. Позже появился второй приказ, в котором сообщалось, что все окна в трамваях должны быть приоткрыты на шесть дюймов и что в вагонах не должно быть отопления. Этот приказ был направлен на улучшение вентиляции и, что удивительно, был выполнен. В первые несколько дней погода была хорошей, теплой и ясной, и сквозняк, вызванный открытыми окнами, не доставлял дискомфорта; но позже погода стала холодной, и несколько дней шел мелкий дождь. В вагонах с открытыми окнами стало очень неудобно, но сотрудники трамвайной компании настаивали на строгом выполнении приказа. Они не проявляли никакой гибкости, и окна оставались открытыми днем и ночью, в холодную или теплую погоду, в переполненном или пустом вагоне, в ясную и дождливую погоду, и не разрешалось включать отопление. Многие люди предпочитали стоять, чем подвергать спину и шею холодному сквозняку, и более чем вероятно, что такое использование открытых окон приносило гораздо больше вреда, чем пользы. Как упоминалось выше, Воган указал, что скопление людей на открытом воздухе так же опасно, как и в помещении, и несомненно, что скопление людей в холодных, продуваемых вагонах опасно как из-за тесного контакта, так и из-за дополнительной опасности снижения сопротивляемости организма.

В попытке уменьшить скопление людей в общественном транспорте в Нью-Йорке была принята так называемая система «сдвинутых часов». В соответствии с этой системой производители и коммерческие организации изменили свои рабочие часы таким образом, что утренние и вечерние поездки были распределены, а среднее количество перевозимых в час людей пропорционально уменьшилось.

Оглядываясь назад на методы, использовавшиеся для уменьшения распространения заболевания при использовании общественного транспорта, можно сказать, что следующие меры имеют наибольшие шансы на повторное применение: (1) Размещение плакатов в вагонах. Это, по-видимому, уменьшило количество кашля и чихания, даже несмотря на то, что в вагонах было необычно сквознячно и холодно. (2) Внедрение системы «сдвинутых часов», где это возможно. (3) Инструкция людям по возможности меньше пользоваться трамваями.

Обеспечение соблюдения законов, запрещающих плевать

Во всех трамваях и поездах размещены объявления о запрете плеванья, в которых либо указывается, что плевание запрещено под страхом штрафа и тюремного заключения, либо указывается размер штрафа. Тем не менее, в этих местах постоянно допускается плевание (), и редко можно увидеть или услышать о применении закона. Если постановление стоило того, чтобы стать законом, то оно, безусловно, стоит того, чтобы его применять, и, тем не менее, вероятно, нет закона, который бы так вопиюще нарушался. Обычные полицейские не обращают внимания на применение постановления о плеваньи и, как известно, отказываются даже делать замечания плевающимся. Очень надежный источник рассказал об инциденте, когда санитарный инспектор, одетый в форму и кепку,

указывающие на его официальное положение, был замечен сидящим в вагоне для курящих в пригородном поезде и обильно плевающим на пол. Известен еще один инцидент, когда один пассажир попросил кондуктора трамвая остановить другого пассажира, который обильно плевал слизистым мокротой на пол. Кондуктор ответил, что у него есть приказ не обращать внимания на такие вещи. Неудивительно, что люди безразличны к таким бессильным мерам. Независимо от того, можно ли передать эпидемический грипп с помощью мокроты, несомненно, что туберкулез распространяется именно таким образом, а грипп предрасполагает к туберкулезу и вызывает активизацию старых заживших туберкулезных очагов. Люди должны понимать, что они могут быть больны туберкулезом, не зная об этом, и что, плевая, они могут передать его другим людям. Плевание людьми, знающими о том, что они больны туберкулезом, является преступной халатностью, и такие люди, несомненно, должны преследоваться по закону. Если человек знает, что он болен туберкулезом, и намеренно распространяет инфекцию, в результате чего другие люди заражаются этой болезнью и умирают от нее, он несет прямую ответственность за их смерть. Трудно представить себе, чтобы пытаться бороться с убийствами, совершенными любым другим способом, просто вывешивая на видных местах таблички с запретом на это действие. Среднестатистический мальчик приобретает привычку плевать в возрасте от 8 до 12 лет и во многих случаях сохраняет ее до самой смерти. Единственный возможный способ прекратить плевание, по-видимому, заключается в том, чтобы с детского сада и на протяжении всего обучения ребенка рассказывать ему об опасности этого действия. Возможно, что таким образом плевание исчезнет через два или более поколения.

Повышение естественной сопротивляемости за счет укрепления здоровья

Если существует какой-либо способ повысить естественную сопротивляемость эпидемическому гриппу, то это наиболее желательная цель, к которой следует стремиться, но сначала необходимо определить, в каком направлении следует направлять усилия. Больше всего от гриппа страдали не пожилые люди, не имеющие хорошей физической подготовки и не обладающие хорошим здоровьем, а самые тренированные, самые здоровые и самые крепкие молодые люди, которые у нас были. Солдаты были отобраны по физической подготовке и прошли отличную физическую подготовку в различных лагерях и казармах. Невозможно довести значительную часть населения до такого уровня «улучшенного здоровья», как это обычно понимается. Говорят, что солдаты в военных лагерях чаще заражались, потому что они были более активны, больше передвигались и, следовательно, чаще подвергались риску заражения. В одном конкретном случае это утверждение верно, поскольку люди, быстро марширующие и интенсивно тренирующиеся, дышат глубже и чаще, чем в обычных условиях, поэтому они естественным образом вдыхают больше воздуха в легкие. Было очевидно, что люди, ведущие сидячий образ жизни, заражались реже, чем активные и энергичные. С практической точки зрения, во время эпидемий гриппа людям следует рекомендовать спать и отдыхать больше, чем обычно, заниматься только легкими физическими упражнениями, питаться полноценной и полезной пищей, носить теплую одежду, отдыхать дома и, прежде всего, избегать скопления людей и публичных собраний.

В некоторых случаях рекомендовалось постоянное использование масел в носу и горле, исходя из теории, что масло служит двойной цели: сохраняет здоровое состояние слизистых оболочек, уменьшая образование корок, трещин и сухость, и механически защищает от инфекции благодаря наличию масляного слоя. Использовались различные

жидкие парафины, как лекарственные, так и в естественном состоянии. Вероятно, целесообразно наносить такие масла с помощью тампона или капельницы, а не пытаться распылять их, поскольку при последнем методе существует опасность попадания инфекционного материала в трахею и гортань.

Вряд ли необходимо указывать на важность повышенной чистоты полости рта, зубов и горла с помощью мягких антисептических средств для полоскания и чистки зубов во время эпидемии.

ОБЩИЕ МЕРЫ

Управление здравоохранением

Если человек не имеет обширного опыта в административной сфере здравоохранения, ему бесполезно пытаться обсуждать детали борьбы с какой-либо эпидемией, и даже в этом случае местные условия в разных городах и штатах настолько различаются, что опыт каждого администратора должен сильно отличаться. Сложность отчетов о эпидемиях, составляемых должностными лицами здравоохранения, обычно заключается в том, что эти отчеты представляют собой безличные компиляции и не дают читателю, или, скорее, студенту (поскольку простого читателя они не привлекают), представления о том, с какими ситуациями пришлось столкнуться, какие трудности возникли, как были решены проблемы и что администратор после должного размышления посоветовал бы сделать в следующий раз в аналогичных обстоятельствах. Несмотря на свой неопытность, автор рискнет высказать следующие предложения по улучшению ситуации, хотя и не претендует на оригинальность этих идей.

Административные полномочия должны быть централизованы в руках одного человека или исполнительного должностного лица, действующего от имени компетентного совета консультантов, который должен быть наделен полномочиями для осуществления мер, которые кажутся наиболее подходящими для решения сложившейся ситуации, и который должен быть вне зоны политического вмешательства и в состоянии предотвратить политические провалы, более или менее напрямую связанные с санитарными правилами.

Служба общественного здравоохранения США должна работать над стандартизацией законов о здравоохранении и наказаний для всех штатов.

Следует настаивать на тщательном соблюдении постановлений, требующих сообщения обо всех случаях заболевания и всех смертельных исходах, как того требуют в настоящее время правила общественного здравоохранения. Эти отчеты настолько важны для понимания хода эпидемии, что секция профилактической медицины Американской медицинской ассоциации (51) только что рекомендовала рассмотреть вопрос об исключении из членства в Ассоциации любого врача, который умышленно не выполняет или отказывается выполнять правила, требующие сообщения об инфекционных заболеваниях. Дополнительную информацию можно получить путем ежедневных опросов в школах, когда они открыты, на крупных предприятиях и по данным о ежедневных поступлениях в больницы. Данные о ежедневных возможностях больниц по приему дополнительных случаев должны храниться в архиве администратора здравоохранения.

Врачам должны быть предоставлены печатные инструкции с подробным описанием надлежащих процедур изоляции пациента и защиты семьи для распространения при первом посещении подозрительных случаев.

Желательные законы

В ходе развития эпидемии было бы очень полезно иметь ряд специальных законов, регулирующих следующие вопросы: (а) закон, предусматривающий возможность изъятия органами здравоохранения вакцин, сывороток или других веществ, на которые может возникнуть внезапный необычный спрос, а также распределение таких веществ органами власти среди населения по обычным ценам; (b) закон, разрешающий органам здравоохранения исключать из ежедневных газет рекламные объявления, содержащие явно ложные и мошеннические заявления, касающиеся эпидемии; (с) Закон, разрешающий органам здравоохранения посещать общественные заведения общественного питания и требовать надлежащей стерилизации посуды и столовых приборов с альтернативой закрытия заведения. (d) Набор законов, предусматривающих наказания, достаточные для предотвращения нарушений правил.

Просвещение населения

С начала и до конца эпидемии органы здравоохранения при содействии медицинских работников должны полностью завоевать доверие населения. При появлении первых сообщений о приближении болезни следует выпустить общий бюллетень с изложением всех имеющихся основных фактов. Это было сделано в некоторой степени Американской службой общественного здравоохранения, но бюллетень достиг лишь небольшой части населения, и хотя его отрывки позже появились в ежедневных газетах, в целом он остался незамеченным. Газеты должны свободно использовать пространство и при необходимости оплачивать его, чтобы новости об эпидемии были представлены в выразительной форме. Создание отдела вопросов и ответов или информационного бюро в значительной степени помогло бы бороться с дезинформацией. Общественность следует поощрять к сообщению полезных фактов любого рода, но при этом следует понимать, что никакие слухи не будут публиковаться без расследования и подтверждения. Таким образом, можно было бы предотвратить появление в прессе статей, рекомендующих вредные и бесполезные лекарства, и помочь подавить некоторые из «надежных лекарств», многие из которых, по-видимому, злоупотребляли доверием неосторожных людей во время эпидемии 1918 года. Несколько таких лекарств были очень интересно обсуждены в недавнем бюллетене Службы общественного здравоохранения США. Бюллетень делит «надежные лекарства» на три различных класса: «В первую очередь, идет человек, который имеет конкретное лекарство, формулу которого он продает за определенную цену * * *»; далее идет человек с псевдонаучным методом лечения, например, изотоническая морская вода, «орзонотерапия», «гармонические колебания». * * * Еще один тип — это человек, который бесплатно дает советы, чтобы избавить человечество от болезней». Среди последних можно найти советы по размещению серы в обуви, ношению амулетов, вдыханию спирта, хлороформа и т. д., а также многочисленные религиозные и психические методы лечения и т. д. Откровенное изложение фактов и обсуждение нелепой стороны многих из этих утверждений, несомненно, принесут пользу всей общественности. Размещение плакатов в вагонах и предупреждений на видных местах, несомненно, очень помогло, и этот метод, безусловно, следует продолжать. Пока театры могут оставаться открытыми, можно с пользой использовать динамики для подчеркивания важных моментов. Окружные медицинские общества должны быть попрошены назначить комитеты для предоставления

информации или для контроля за тем, чтобы информация, предоставляемая общественности, была достоверной. В крупных городах комитеты могут быть организованы из числа руководителей больниц, чтобы обеспечить максимальное сотрудничество между органами здравоохранения и больницами. Всегда готовая помощь Красного Креста и всех других вспомогательных организаций должна быть использована в полной мере для устранения опасений и облегчения страданий.

Резюме

Точные сведения о способах передачи эпидемического гриппа пока отсутствуют, но известно, что он распространяется при контакте. Следует уделить внимание всем практическим средствам уменьшения числа и интенсивности контактов. Необходимо активно проводить информационные кампании и другие просветительские мероприятия. Органы здравоохранения должны проводить политику готовности в межэпидемический период, прилагать все усилия для централизации и стандартизации своей работы, а также принимать меры для получения достаточной правовой поддержки, чтобы при появлении эпидемии они могли взять на себя ведущую роль, выступать с авторитетом и обеспечивать соблюдение своих постановлений и мер. Обязанность врача — информировать себя о ценности различных мер, и если он не согласен с методами общественного здравоохранения, он должен урегулировать эти вопросы в межэпидемический период, чтобы, когда его попросят выполнить предписания общественного здравоохранения, он мог сделать это в точности и без критики. Неспециалисты должны знать, что спокойная жизнь без интенсивных физических нагрузок, соблюдение режима дня, избегание публичных собраний и ненужного контакта с людьми — это лучшая политика, которой следует придерживаться во время эпидемии гриппа. Они должны строго выполнять распоряжения специалистов по борьбе с эпидемиями, а все бизнесмены должны быть готовы помочь всеми возможными способами и подчинить свои коммерческие интересы общественному благу.

БИБЛИОГРАФИЯ

1.	Розену, Киган, Голдбергер и Лейк	Отчет о состоянии общественного здоровья, 1919; xxxiv, № 2, стр. 33.
1а.	Маккой и Ричи	Отчет о состоянии общественного здравоохранения, 1919 г.; xxxiv, № 2, стр. 34.
2.	Лэйси	Журнал лабораторной и клинической медицины, 1918; iv, стр. 55.
3.	Воллштейн	Журнал экспериментальной медицины, 1911; xiv, стр. 73.
4.	Флекснер	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1913; lxi, стр. 1872.
5.	Парк и Уильямс	Бактериология, издание 1914 г.; стр. 437.
6.	Лири	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2098.
7.	Лири	Amer. Jour. Public Health, 1918; viii, стр. 755.
8.	Розену	Предварительный отчет, предоставленный через главного хирурга ВМС США У. К. Брейстеда.
9.	Барнс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1849.
10.	Хинтон и Кейн	Департамент здравоохранения штата Массачусетс, 1918; vi, № 1 и 2, стр. 28.
11	Хинтон и Кейн	Отчет Хинтона.
12.	Паркер	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 476.
13.	Пирс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1913; lxi, стр. 2115.
14.	Комитет по новым и неофициальным лекарственным средствам	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxx, стр. 1967.
15	Маккой	Личное сообщение.
16	Хатчинсон	Отчет больницы Диксмонт.
17.	Маккой, Мюррей и Титер	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1997.
18.	Минакер и Ирвин	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 847.
19.	Шерман	Отчет.
20.	Маберри	Отчет из больницы для душевнобольных, Ретрит, Пенсильвания.
21.	Розенов	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 31.
22.	Бивер, Боулз и Кейс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 265.
23	Эли, Ллойд, Хичкок и Никсон	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 24
24.	Китано	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 1575.
25	Уинн	Практик. Лондон, 1919; cii, стр. 77.
26	Норман Уайт	Lancet., 1919; i, стр. 707.
27.	Уайттингем и Симс	Lancet., 1918; ii, стр. 865.
28.	Кэдхэм	Lancet., 1919; ii, стр. 885.
29.	Эйр и Лоу	Lancet., 1918; ii, стр. 485.
30.	Конференция Британского военного министерства	
31.	Уитмор, Феннел и Петерсон	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxx, стр. 427; также стр. 902.
32.	Феннел	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2115.
33.	Дошез и Гиллеспи	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1913; lxi, стр. 727.
34	Листер	Публикации Южноафриканского института медицинских исследований, № 2, 1913.
35.	Листер	Публикации Южноафриканского института медицинских исследований, № 8, 1916 г.
36.	Листер	Публикации Южноафриканского института медицинских исследований, № 10, 1917 г.
37.	Сесил и Остин	Jour. Exper. Med., 1918; xxviii, стр. 19.
37а.	Сесил и Воган	Jour. Exper. Med., 1919; xxix, стр. 457.
38	Блумфилд	Johns Hopkins Bull., 1919; xxx, стр. 1.
39.	Каппс	War Med., Vol. ii, стр. 371.
39а	Каппс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxx, стр. 910.
40	Уивер	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxx, стр. 76.
41	Уивер	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1405.
42	Уивер	Журнал инфекционных заболеваний, 1919; xxiv, стр. 218.
43.	Дауст и Лион	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1216.
44.	Халлер и Колвелл	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1213.

45.	Лийт	Lancet., 1919; i, стр. 392.
46	Данненберг	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxx, стр. 99.
47.	Минк	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2175.
48	Воган	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2100.
49	Коупленд	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2173.
50	Линч и Каммингс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2174.
51.	Американская медицинская ассоциация	Отчет о состоянии общественного здоровья, 1919; xxxiv, стр. 1413.
52.	Ле Муаньи и Пиной	Compt. rendu. Soc. Biol., 1916; lxxix, стр. 201 и 352.
52a.	Райт и Дуглас	Proc. Royal Soc. Med., 1904; lxxiii, стр. 128, и lxxiv, стр. 147.
53	Нойфельд и Римпау	Zeitschr. f. Hyg., 1905; li, стр. 283.
54.	Розену	Prevent. Med. and Hyg., 1918.
55.	Браун, Палфри и Харт	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 463.
56.	Гей	Брюшной тиф. (Издано Macmillan Co., 1918.)
57.	Эйр и Лоу	Lancet. I, 5 апреля 1919 г.; стр. 557.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКО-ХИМИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ ЭПИДЕМИИЧЕСКОМ ГРИППЕ

Автор: К. К. ГАТРИ, ДОКТОР ФИЛОСОФИИ, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ.

Материал состоял из случаев в острой стадии эпидемического гриппа с клиническим поражением легких (альвеолярным) и без него; из выздоровевших и из нормальных лиц без истории гриппа.

Была надежда, что будет возможно наблюдать за выбранными случаями в течение значительного периода времени, чтобы сопоставить скоординированные клинические и лабораторные данные, но чрезвычайные обстоятельства сделали это невозможным. К сожалению, это ограничивает ценность исследований. Но поскольку аналогичные наблюдения проводились на случаях от нормальных до самых тяжелых — фактически, в некоторых случаях за несколько часов до смерти — и исходя из характера результатов, можно сделать определенные выводы.

Жаль, что данные по некоторым вопросам не являются более обширными, и особенно жаль, что не были использованы другие методы наблюдения. В качестве примера последнего можно привести измерения и анализ выдыхаемого воздуха, поскольку это было запланировано с самого начала, но попытки обеспечить необходимым оборудованием оказались безуспешными. Однако, учитывая обстоятельства исследования, можно считать, что проведенные исследования в целом являются достаточно всеобъемлющими и полными. И здесь справедливо признать, что это стало возможным благодаря сердечной и практической поддержке медицинской школы, военных властей, директора лабораторий, коллег-клиницистов, в частности доктора В. В. Г. Маклахлана, и, наконец, что не менее важно, членов отдела, которые проводили исследования.

При представлении результатов считается наиболее целесообразным и практичным опустить обширные таблицы и обобщить данные по каждому предмету.

Из отчета будет очевидно, что некоторые исследования находились на предварительной стадии на момент завершения исследования. Этот « » в некоторых случаях был вызван поздним началом их проведения, временем, затраченным на предоставление необходимого оборудования и методов, или исчезновением подходящих случаев в связи с затиханием эпидемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Циркуляция

В основном были изучены случаи с выраженными клиническими симптомами. Пульс в тяжелых случаях часто был слабым и учащенным, но регулярным. В некоторых случаях

он был менее учащенным, чем можно было бы предположить по клиническому состоянию.

Артериальное кровяное давление было низким; систолическое давление в тяжелых случаях снижалось до 95, а диастолическое — до 40 или ниже. У пациентов на ранних стадиях выздоровления давление значительно повышалось до нормального уровня. Артериальное кровяное давление казалось надежным общим показателем состояния пациента.

Венозное кровяное давление. — Наблюдения включали пациентов, которые через несколько часов скончались. Использовался метод фон Реклингхаузена. Заметных отклонений от нормы не наблюдалось, поэтому другие методы наблюдения были сочтены излишними.

Дыхание

В тяжелых случаях дыхание часто было учащенным и поверхностным, но, как и пульс, часто было менее учащенным, чем это следовало бы ожидать, исходя из клинического состояния.

Цианоз темного оттенка и выраженной степени преобладал в ранних тяжелых случаях, а в некоторых случаях, по сообщениям доктора Клотца, был совершенно несоразмерным состоянию кровообращения и дыхания, а также результатам вскрытия.

Кровь

Поскольку кровотечения были нередки, кровь проверялась на свертываемость, но в этом отношении не было отмечено заметных отклонений от нормы.

Свертываемость. Время свертывания определяли путем перемешивания крови в пробирке с помощью проволоки и фиксации времени появления фибрина, а также с помощью коагулиметра Биффи-Брукса. Наибольшие диапазоны составляли от 2½ до 5½ минут. Среднее значение по методу дефибринации () составляло 3 минуты 36 секунд, а по методу Биффи-Брукса — 4 минуты 38 секунд.

Красные кровяные тельца — осмотическое сопротивление. Был проведен анализ нескольких образцов крови с целью определения их сопротивления осмотическому разжижению путем воздействия серии гипотонических растворов хлорида натрия. Несмотря на некоторые различия, полученные данные не позволяют сделать вывод о постоянстве или значительности таких колебаний.

Цвет при воздействии воздуха. Ранее было замечено, что венозная кровь у пациентов с цианозом очень медленно приобретает артериальный оттенок при воздействии воздуха.

Бикарбонат плазмы. — Бикарбонат плазмы был определен в семи случаях мисс Уэдделл по методу Ван Слайка и Каллена. Во всех случаях, за исключением одного, результаты находились в пределах нормального диапазона, указанного Ван Слайком. Три случая находились в нижней части нормального диапазона, составляя 54,1, 55,1 и 60,5 соответственно, выраженных в кубических сантиметрах СО₂, приведенных к 0°, 760 мм. Нг. давление, связанное в виде бикарбоната 100 кубическими сантиметрами плазмы. Три случая находились в среднем диапазоне: 64, 65,5 и 71 кубический сантиметр. В одном случае бикарбонат СО₂ был снижен до 46,6 кубического сантиметра.

По-видимому, не было постоянной связи между видимой тяжестью клинического состояния пациента и показаниями бикарбоната. В одном случае, когда было

обнаружено, что этот показатель снизился ниже нижнего нормального предела по Ван Слайку, кровь была взята всего за несколько часов до смерти.

Процент гемоглобина. По данным гемоглобинометра Сахли (мисс Ли) и оценке общей кислородной емкости (метод Ван Слайка) (доктор Роде и миссис Маклин), содержание гемоглобина находилось в пределах нормы.

Относительный объем кровяных телец. — Ограниченное количество гематокритных тестов в тяжелых случаях дало результаты в пределах нормы.

Спектроскопические исследования. — Сыворотки, полученные из 20 образцов крови после смерти, были исследованы спектроскопически. В восьми случаях была обнаружена полоса поглощения в красном спектре. В некоторых случаях такая полоса наблюдалась в крови, полученной вскоре после смерти и до начала свертывания, в то время как в других аналогичных образцах крови, а также в образцах крови, полученных через более длительные промежутки времени после смерти, такая полоса не наблюдалась. Аналогичная полоса наблюдалась в одном случае в крови, взятой у пациента примерно за 12 часов до смерти от пневмонии, вызванной гриппом. Лекарственные препараты не были причиной. В присутствии сульфида аммония полоса в красном спектре реагировала как метгемоглобин, и ее положение (по оценке доктора Ментена) соответствовало метгемоглобину. Полосы оксигемоглобина в такой крови занимали нормальные положения, как определил доктор Ментен. При разбавлении такой крови водой не было замечено никаких аномалий в характере или положении полос, за исключением одного случая (№ 778 ниже). Однако это не опровергает возможность такой аномалии в гемоглобине внутри клеток, поскольку умеренное разбавление только сыворотки сделало полосу в красном невидимой, предположительно в результате разбавления.

Подробное исследование полос поглощения было проведено доктором Ментеном с помощью спектрографа Hilger с прямым считыванием длины волны (который был откалиброван с помощью линейных спектров, полученных из солей, добавленных к спиртовому пламени). Точность этого спектрографа составляла около двух ангстремов. Всего было исследовано семь образцов крови после вскрытия, а именно: вскрытия № 756, 761, 763, 773, 778, 784 и 787. В пяти из них было получено достаточно сыворотки для проведения измерений. Все они дали две характерные полосы оксигемоглобина в сине-зеленом диапазоне с центрами полос при λ 758 μ и λ 542 μ . Вторая полоса оксигемоглобина слегка различалась по ширине в разных образцах. В дополнение к двум полосам оксигемоглобина в каждой из четырех вышеуказанных сывороток, а именно: № 756, 763, 767 и 787, была обнаружена полоса поглощения в красном спектре с центром полосы, как указано ниже: номер 756 при λ 627 μ , номер 761 при λ 634 μ , номер 763 при λ 625 μ и номер 787 при λ 634 μ . Эти полосы значительно различались по интенсивности и могли быть идентифицированы только тогда, когда две полосы оксигемоглобина сливались и выглядели как одна широкая полоса. В качестве контроля для определения положения полос оксигемоглобина были исследованы две нормальные полосы, которые показали две полосы с центрами также при λ 758 μ и λ 543 μ . Для сравнения полос метгемоглобина вышеуказанных посмертных кровей был сделан образец этого соединения гемоглобина путем добавления феррицианида калия к нормальной крови до тех пор, пока раствор не стал коричневатого цвета. Центр этой полосы метгемоглобина был обнаружен при λ 634 μ . В крови из вскрытий № 773 и № 778 не удалось получить достаточно количество сыворотки для проведения измерений. К каждой из этих кровей была добавлена дистиллированная вода. Лакная кровь 778 дала полосу метгемоглобина с центром при λ 632 μ при исследовании через 24 часа после вскрытия. Аналогичная обработка кровяных телец через пять дней не дала никаких признаков присутствия метгемоглобина при спектроскопическом исследовании.

В сыворотке и лакированных кровяных тельцах № 784 не было обнаружено следов метгемоглобина при исследовании крови через несколько часов после вскрытия.

Кислородная емкость. Общая кислородная емкость была определена по методу Ван Слайка (доктор Роде и миссис Маклин). На этом этапе более выраженный тип гриппа уже прошел, но в начале выздоровления емкость находилась в пределах нормы.

Другие исследования с использованием различных методов дали согласующиеся результаты, но были признаки того, что кислород абсорбировался медленнее, чем обычно.

Содержание кислорода в венозной крови, измеренное по методу Ван Слайка (доктором Роде и миссис Маклин) на той же крови, которая была исследована на общую кислородную емкость, казалось, указывало на легкий дефицит по сравнению с нормальной кровью.

Газы, виды, количество и скорость выделения в вакууме. — В целом можно сказать, что наблюдаемые количественные различия не считаются существенными, но исследования указывают на аномальную медленную абсорбцию кислорода.

Газы, количество и скорость поглощения при воздействии воздуха после извлечения с помощью насоса. Результаты подчеркивают медленное поглощение кислорода по сравнению с нормальной кровью.

Исследуемый материал в течение трех минут высушивался в приемнике аппарата Ван Слайка. Затем один кубический сантиметр был перенесен, с минимальным воздействием воздуха, в небольшую пустую бутылку, которая затем была закрыта и соединена с откалиброванной горизонтальной трубкой, содержащей отрезок спирта, который служил одновременно уплотнителем и индикатором изменения объема воздуха. (См. рис. 1.) Аппарат был изготовлен в двух экземплярах и установлен на общей основе, чтобы можно было одновременно снимать показания с разных образцов. После установления нулевого положения отрезка спирта основание, на котором были установлены бутылки, энергично встряхивали равномерными движениями. Через десять секунд после встряхивания снимали показания объема. Последовательные периоды встряхивания и снятия показаний проводились с интервалом в 30 секунд до завершения испытания. Затем рассчитывали, заносили в таблицу и отображали на графике фактические изменения объема.

Большее доверие вызывают результаты, полученные путем наблюдения за цветом крови, как описано ниже; однако с тех пор метод был проверен, и результаты показывают, что полученные данные были достаточно точными, чтобы включить их в этот отчет.^[1]

¹Исследования в этом направлении проводятся с использованием усовершенствованного оборудования, результаты которых вместе с описанием оборудования будут опубликованы в другом месте. (См. Am. Gr. Physiol., 1920, li, 195.)

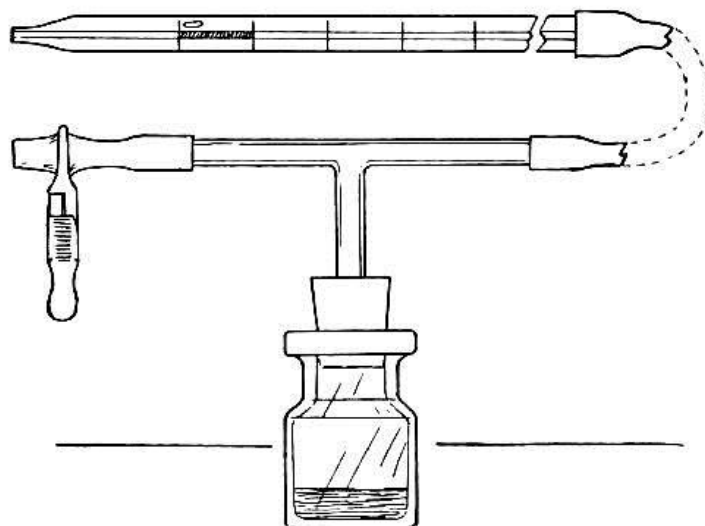


РИС. 1.

Влияние добавления сыворотки на поведение при воздействии воздуха. — Выше было отмечено сохранение венозного оттенка крови, подвергнутой воздействию воздуха. Было

замечено, что добавление сыворотки из той же крови заметно сокращало время, необходимое для приобретения такой кровью артериального оттенка. Добавление нормальной сыворотки было более эффективным в этом отношении, чем патологической сыворотки. Измерения скорости поглощения такой крови после добавления сыворотки показали ускорение поглощения кислорода. Из этого можно сделать вывод, что способность сыворотки передавать кислород была снижена.

Влияние добавления сухого бикарбоната натрия на поведение при воздействии воздуха. Добавление небольшого количества сухого бикарбоната натрия к крови, не подверженной артериализации при воздействии воздуха, значительно ускорило этот процесс, судя по цвету. В какой степени изменение цвета могло быть вызвано другими причинами, кроме поглощения кислорода, не было определено.

Комментарий

Наиболее значимыми положительными результатами были доказательства недостаточной способности или скорости переноса кислорода сывороткой и обнаружение в сыворотке полосы поглощения в красном диапазоне, соответствующей метгемоглобину. Наличие аномального вещества, вызывающего появление полосы поглощения, представляет особый интерес, поскольку указывает на аномальные химические условия в крови, а не на существенное изменение способности гемоглобина переносить кислород.

БАКТЕРИОЛОГИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА С ОБСУЖДЕНИЕМ В. INFLUENZÆ КАК ПРИЧИНЫ ЭТОГО И ДРУГИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Автор: W. L. HOLMAN, B. A., M. D.

Введение

При изучении бактериологии респираторного заболевания, такого как грипп, возникают очень серьезные технические трудности, которые необходимо преодолеть, прежде чем мы сможем сделать полезные выводы из полученных результатов или попытаться определить этиологические факторы. Важные методы решения такой проблемы включают: (1) изучение окрашенных мазков и культур из различных доступных материалов, а также демонстрацию бактерий в очагах поражения, обнаруженных при заболевании, путем изучения срезов; (2) тесты с различными материалами для определения наличия возбудителя, которые включают эксперименты на людях и животных и являются более всеобъемлющими, чем простое изучение выделенных бактерий; (3) иммунологические исследования людей, страдающих этим заболеванием, или людей и животных, пролеченных материалами, полученными из этого заболевания; (4) патологические, клинические и эпидемиологические исследования, связанные с вышеуказанными.

Многие из трудностей и источников ошибок в этих методах очевидны для всех, но некоторые моменты можно считать более важными в тех этапах работы, о которых я собираюсь доложить.

Общие методы исследования

Окрашенные мазки из имеющегося материала. Выбор материала имеет первостепенное значение. Чтобы мокрота имела реальную ценность, она должна быть взята из глубоких отделов дыхательных путей, должна быть как можно более свободной от секрета ротовой полости и должна быть промыта физиологическим раствором перед использованием. Эти требования считаются одними из первоочередных при исследовании легочных инфекций, вызванных пневмококками, и имеют не меньшее значение при гриппе. Мазки из носоглотки должны быть взяты с теми же мерами предосторожности, которые требуются при работе с менингококковой инфекцией (). Другой доступный материал, такой как кровь, жидкость из легких, плевральная жидкость и спинномозговая жидкость, должен быть собран с максимальной осторожностью.

Методы окрашивания должны, естественно, включать те, которые позволяют выявить различные типы бактерий, и должны включать метод Грама с использованием разбавленного спиртового фуксина (1-20) в качестве контрастного красителя. Различная морфология *V. influenzae* и ее часто мелкий размер затрудняют ее обнаружение. Это не единственная грамотрицательная мелкая палочка, наблюдаемая в мазках из горла, но

когда она встречается в типичных школах или там, где можно увидеть многочисленные палочки, ее характеристики довольно четкие. Недавно я выделил анаэробную грамотрицательную палочку из серии мазков из щечной полости, которая во многом напоминает морфологию *B. influenzae*, что указывает на одну из многих трудностей, с которыми приходится сталкиваться при изучении окрашенных мазков. Тем не менее, они очень полезны в качестве контроля для культур и чрезвычайно полезны при изучении материала из источников, отличных от дыхательных путей.

Культуры бактерий из различных материалов. Здесь мы сталкиваемся с самой большой трудностью. Выбранная среда определяет, какие бактерии будут преобладать, и нет единой среды, которая подходила бы для всех целей. Стрептококки будут преобладать при использовании сыровяточного бульона, как я уже показывал ранее; пневмококки — при использовании среды Эйвери для пневмококков; а стафилококки, грамотрицательные кокки и дифтерийная группа — при использовании сыворотки Лёффлера. Обычный кровяной агар, пожалуй, является лучшей общей средой для прямого и вторичного посева. Было разработано много специальных сред для культивирования *B. influenzae*, но та, которую я использовал чаще всего и которая оказалась особенно полезной, — это нагретый кровяной агар, приготовленный по общему методу Богеса.

Чрезвычайно крошечная колония *B. influenzae* на обычном кровяном агаре делает ее особенно трудно обнаружимой, и по макроскопическому виду чашки можно получить неправильное представление о ее количестве. При попытках изоляции необходимо широко использовать среды для отбора колоний, так как многие подозрительные колонии окажутся незрелыми ростами *B. xerosis*, *M. pharyngis* (или *M. catarrhalis*), стрептококков или, реже, пневмококков и других организмов. Часто необходимо повторно переносить такие отборы на чашки (), и часто приходится изготавливать дополнительные чашки из исходной культуры на нагретом кровяном агаре, прежде чем удастся выделить *B. influenzae*. Тщательность, необходимая на всех этапах выделения этого организма, неограниченное использование сред для переноса на чашки и отбора, количество окрашенных мазков, которые необходимо изучить, и дальнейшие переносы, необходимые для проверки результатов, — все это ограничивает количество материала, который можно изучить с какой-либо степенью точности. Если кроме того необходимо уделить внимание стрептококкам, пневмококкам, грамотрицательным коккам, капсулированным грамотрицательным бациллам и многим другим, то легко понять, что несколько тщательно изученных случаев имеют гораздо большую ценность, чем большое количество случаев, спешно исследованных в рамках неопределенной рутины.

Патологическое исследование тех же случаев, по которым я провел бактериологическое исследование, можно найти в статье доктора Клотца в этих сообщениях, и я лишь сошлюсь на некоторые бактериологические результаты в разделах, посвященных легким и бронхам. Мы не смогли применить более комплексные методы, которые использовались в попытках определить этиологический фактор гриппа, но я сошлюсь позже в этой статье на результаты исследований других ученых. Иммунологические исследования ограничивались несколькими исследованиями на наличие агглютининов, веществ, связывающих комплемент, кожных реакций и количества комплемента, присутствующего в сыворотке крови некоторых пациентов. Эпидемиологические и клинические исследования представлены в этой серии отчетов докторами Джонстоном и Лихти.

Исследуемый материал

Материал, использованный в исследовании, о котором я сообщаю, включал мазки из крупных бронхов и жидкость из легких и плевральных полостей 32 вскрытых трупов, а также посевы крови 22 пациентов и мазки из носоглотки 31 человека. Пятнадцать сывороток были протестированы на фиксацию комплемента с антигеном, полученным из нескольких штаммов *B. influenzae*. Четырнадцать других сывороток были протестированы на агглютинины. Содержание комплемента было определено в сыворотках 25 пациентов. Кожные тесты по методу фон Пиркета были проведены на 14 выздоравливающих пациентах, а тщательно окрашенные мазки из носоглотки без культур были изучены у 48 пациентов.

Основное внимание было уделено изучению материала вскрытий, и мы сосредоточились на выделении *B. influenzae*. В то же время мы не пренебрегали другими бактериями, составляющими флору бронхов, легких и плевральной полости в этих случаях. Были выделены различные типы, и большинство из них были полностью идентифицированы.

Методика

Прямые мазки были сделаны на стерильных предметных стеклах из всего исследуемого материала и окрашены по методу Грама. Контрастным окрашиванием всегда был спиртовой фуксин, разбавленный в дистиллированной воде в соотношении 1:20. Прямые культуры были сделаны на чашке с агаром из человеческой крови, содержащей 5% крови, которая непосредственно перед использованием была смазана дефибринированной кровью. Позже эта последняя процедура была отменена, так как она, по-видимому, не способствовала в значительной степени росту *B. influenzae*. Также использовались кровяной бульон, содержащий несколько капель дефибринированной крови, и наклонные чашки с агаром, смазанные кровью. Нагретый кровяной агар (2-3 см³ дефибринированной человеческой крови, добавленной к 100 см³ обычного агара при температуре от 90 до 100 °C, или агар, поступивший из стерилизатора) использовался в последних девяти случаях для замены кровяного агара в наклонных культурах и в качестве среды выбора для переноса *B. influenzae*.

Я предпочитаю обычную кровяную агаровую пластинку нагретой кровяной пластинки, потому что первая дает показания, которые очень полезны для различения колоний различных типов. *B. influenzae* выглядит как прозрачные, крошечные, точечные, инертные колонии. *B. xerosis* или группа псевдодифтерии дает более непрозрачные, но часто довольно похожие колонии. Грамотрицательные кокки, такие как *M. pharyngis siccus*, имеют сухие, приподнятые, быстро становящиеся морщинистыми, инертные колонии, сильно различающиеся по размеру; *M. catarrhalis* — более влажные, инертные колонии. Кокки группы *Streptococcus viridans* выглядят как очень маленькие колонии с зеленоватым оттенком или нередко бывают инертными, в то время как иногда можно заметить тонкие, уплощенные колонии с утолщением в центре. Кокки группы *Streptococcus hemolyticus* представляют собой небольшие, часто соскообразные колонии с четкими, широкими зонами гемолиза; пневмококки — умеренно небольшие, влажные, каплевидные колонии с ранним разрушением центра и зеленоватым оттенком; *Streptococcus* или *Pneumococcus mucosus* — более крупные, водянистые, липкие колонии с зеленоватым оттенком и часто ранним прояснением вблизи колоний.

БАКТЕРИОЛОГИЯ ТРИДЦАТИ ДВУХ АУТОПСИЙ СЛУЧАЕВ ГРИППА.

749	14	4
750	14	9
751	14	7

	дипловожж.									
	Многочисле									
	иные G +									
	дипловожж									
	в летках.									
	Сравнитель.									
	по малю Q-B.									
	очень									
	короткие.									
1	Вг. G+крупные	–	–	о	Бронх		Бронх и	В. сой из	Чрезмерн	
5	пневможжж				Леткож?		леткож.	бронхов и	ый рост В.	
	оплодбные,							леткож.	сой	
	много								помешал	
	G+крупных								дальнейши	
	бацилл.								и	
	одиночных								попыткам	
	и парных.								использова	
	Немного G–								ть В. I.	
	В очень									
	молях и									
	широко									
	рассеянны;									
	леткож.									
	тяжелая									
	смесь, как в									
	бронхах.									
6	(Вг. G+В	–	–	о	Бронхи			В. сой из	В. сой	
	крупные,				?			бронхов и	спова	
	как В.				Леткож			леткож.	присутству	
	welchii, G –				?				ет, как и в	
	довольно								№ 749.	
	крепкие								Прямой	
	кокковидны								мажж	
	е формы,								укладывает	
	G+C в шарах								на сильное	
	и короткож								загрязнение	
	целичжж.								е.	
	Крестичные									
	G –									
	кокковидны									
	е формы,									
	как В. I.									
	Lang G+									
	пневможжж									
	оплодбные и									
	капсулы,									
	целичжж; В.									
	I.									
	отсутствует).									
6	Вг. G + кокжж.	–	–	+	Плеирж.			М.	Споромо	

	G+ круглые длинноовальные Плохая жидкость почти чистая, пленкообразная, оподобная, несколько G-форм, вероятно, таких же.									получена.		
1 4	Br. G—B мелкие, до средних, G— похожи на M. catarrhalis. G+ коки, пары и цепочки. Несколько похожих на B. W. Леткие, много G—B, похожих на B. I. Некоторые клетки заполнены, также G— коки. Похожи на M. catarrhalis и редкие, похожие на B. wechlii.	+	+	о	Бронхи			Бронхи и леткие. леткие. летких.	M. tetragen ока? из летких.		B. wechlii из бронхов. через 14 часов после обеда был получен B.I. из всего материала.	
1 6	Br. интимизио бный в наблюдке, G— В от кромечного до форм более крепких, чем B. I. Немного	+	?	о	Бронхи				M. catarrhal ia- подоби ые из леткие. Strept. viridans из летких и	B. coli из бронхов.		B. coli не помешала наблюдения ю B.I., как это наблюдало сь в исходных культурах на кровяном

761	17	7
762	17	10
763	17	11

	стрептококк ов, редко М. <i>catarrhalis</i> . Легкие, пневмококко бные. Фиг.						бронхов .		агаре из легких.
1 9	Вг. ресто- подобный. В. I. подобный обычному, М. <i>catarrhalis</i> подобный. Как В.I., так и М. <i>catarrhalis</i> фагоцитиро вались. В.I. единичные или в нитях. Некоторые типичные группы. Легкие, пневмония, капсулы, редко, М. <i>catarrhalis</i> подобный.	+	-	о Бронхи и легкие. легкие.		Бронхи и легкие.	В. сой из бронхов.	Даже через 19 часов после позудия В.I. был экспирова н.	
1 2	Многочислен ые В.I., как обычно, также много пневмококк ов и М. <i>catarrh</i> . Легкие также же. М. <i>catarrh</i> . фагоцитиро ваны. Малок В.I., много фагоцитиро вавшихся, много пневмококк ов.	+	+	+	Плевра льная жадок ть и бронхи.		М. <i>catarrh</i> . как из легких и бронхов .	В. хетовис из легких. В. subtilis из бронхов.	
1 3	Легкие, пневмониче	о	-	-	Плевра льная				Нет роста из легких

764	17	9
765	17	9
767	18	10

	ский тип, слабый фатцигто. Р. Я., пиевмониче ский тип и несколько стретиковых ов, слабый фатцигто.			жидко ть.						из чашки. В.Л., как в исходной культуре из птералые ой жидкости. Нет материала из бронзов.
6	Маж Е.И. из бронзов. Костки скульп. Пиевмониче бных мешине, нигда встречаются более толстые пиги G.	+	о	о	Бронз.			Стянул окош, альбус из бронза.		Материал только из бронзов.
1 6	Бронзи. пиевмонич. Б.И. несколько разрозненн ых. G+пиевмон ные дипловожан. Фатцигты Б.И. и пиевмонич. Легкие, пиевмониче добные, редкие стретиковых и, очень свинительн ые G—В свободные и в клетках.	+	+	о		Легкое.	М.	В. сой из сигарф. из бронзи и легких.	бронзов и легких	
1 4	Бр. скорее круглые, положне на пиевмониче	—	—	о	Бронзи.	Легкие.	Бронзи.			Культура кром 15 10 (пла чистый

770	19	11
773	21	до Рецидив.
778	24	23

	и, с										рост	
	капсулами.										пневмокок	
	Б.И.										на	
	немного.										слизистого	
	Рассеянные,										.)	
	также в											
	клетках.											
	Леткие,											
	немного											
	бактерий.											
	G+стрептокок											
	кии часто											
	фагоцитиру											
	ются.											
9	Бр. переползли	+	+	-	Бронх.			Бронх.				
	В.І. типа.							леткое,				
	Немного							плевры				
	G+кокков и							лылая				
	еще меньше							жидкое				
	М. catarrh.							ть.				
	типа. Рf.											
	жидкость											
	G+спирохет											
	ные пары,											
	глобильные											
	клетки,											
	фагоцитиру											
	важные.											
3	Бр. несколько	-	-	-				Бронхи.	Стрепто		В. кетоні	Нет роста
	бактерий G+							кожи		из	из легких,	
	и G—							viridans		бронхов.	кроме	
	пневмококк							бронх.		G + В hex.	капсула.	
	оподобные.							Sarcina		белая	Только 2	
	Редкие G+-							альве		плевры.	колонии	
	нечеткие.							летках.		жидкост	из	
	Леткие,									ь.	плевральны	
	пневмококк										ой	
	и и редкие										жидкости	
	стрептококк										на чашках	
	и.										с	
	Плевральная										кровяным	
	я жидкость,										агаром.	
	пневмококк											
	оподобные											
	формы и т.											
	д.											
1	Малок Вг. В.І.	+	+	-	Бронхи			Леткое.		Неподвижны		Для
7	Меньше				и					ые,		выделения
	крупных				летких.					неферменты		В.І. было
	пневмококк									рующие,		сделано 10

781	26	5
782	26	8
783	26	8

	ов. Легкие, G + мелкие дискоидовид. Немного В.Л. Подобные. Птеридальная я жидкость, мало клеток, бактерий нет.							ложки, белые из бронхов.		чашинок и 30 проб.
4	Br. переполнен стафилокок ками. Меньше G— В. больше, чем В.Л., немного M. catarrhalis. Легкие G + мелкие стафилокок ки, капсулы, кожи и парах и цепочках. Немного мелких G— В. Пневмококки овальные и удлиненные кожи и цепочках с капсулами.	—	+	—	Легкие и плевра льная жидкос ть.	Бронхи и абсцес легких. из плеврал альной жидкост и.	Starb. албан и капсула из плеврал альной жидкост и.		В.Л., как видно из 24- часового Нт. кровяного агара из бронхов и легких, но изолирова нный только из легких при повторном посеве. Культура В. 25 10 (стерильн ый.)	
3	Многочислен ые В.Л., половые на рассеянные, некоторые фитогенитиро ванные. Меньше количество G+ плоских пар с капсулой.	+	—	о	Бронхи и легкие.				Нет В.Л., как на 24- часовом Нт. кровяном агаре из легких.	
1	Br. G+small сир, пневмококк ский.	+	—	о	Легкое.		Бронхи. Катар, подоб ный бронху.		Без В.Л., как на 24- часовом Нт.	

784	28	8
786	29	4
787	29	8

	Искачествен ный малок из легких, эпизодическ и пневмониче ский.									кровяном агаре из легких.
6	Бр. капсулирован ный пневмококк опредобный, несколько стрептококк ов. Легкие, в основном пневмококк опредобные. Несколько G–В, как В.І., также G– пневмококк опредобные.	+	+	о	Бронхи и легкие.	Бронхи и легкие?		М. staph. покожи й на бронхи.		Многочисл енные В.І. как на 24- часовом Ит. кровяном агаре бронхов и металлич количество из легких. Изолирова ны путем повторного посева.
2	Вг. G+кокки в круглых парах и довольно плоских цилиндрах, предположи тельно с капсулами. Крошечные G–В очен редки. Леточные стрептококк и утолщенные , часто фигурируют очаги.	+	–	о	Бронхи.	Бронхи и легкие.	Стафил кокки, альбус из бронхов .			Псевдалл ая жидкость не собрана стерильно, вакцина гемолитич еский стрептококк к.
2	Многочислен ые пневмококк опредобные, бациллярны е формы. Редкие	+	+	о			Бронхи и легкие.	Б.М.С. из бронхов.		Все вакцины с бактерия были обнаружен ы в 24- часовых

791	1 ноября	6
792	2	6

	подзоритель									культурах
	ные формы,									на
	похожие на									кровяном
	В.І.,									агаре Н.
	несколько									из бромов
	из них в									и легких.
	клетках.									
	Леткие,									
	капсулы,									
	удлиненные									
	дисковокки									
	и цепочки									
	удлиненных									
	кожков.									
6	Бр. несколько	+	+	-	Бронхи		Бронхи и			Пересажив
	бактерий.				и		легкое.			с НВ.
	G+ пневмокок				плевры					кровяного
	клеточными				лапы					агара для
	с круглые,				полюсть					выделения
	G-В и нити,				.					В.І. из
	размер									легких.
	варьируется,									
	как В.І.									
	Леткие, G +									
	капсулы,									
	пневмококки									
	и.									
	G+ Круглые									
	В. несколько									
	подзоритель									
	ных G-									
	кожковицы									
	х форм. РІ									
	fl. капсулы,									
	пневмококки									
	и и капсулы,									
	удлиненные									
	цепочки.									
3	Бр. капсулы,	+	+	-	Бронхи,		Starb.			В.І., как
	пневмококки				легкие		алба,			видно на
	овоидные				и		леткие,			24-часовом
	бактериальная				плевры		strept.			НВ.
	ые формы и				лапы		viridans			кровяном
	цепочки. G-				жидко		леткие,			агаре из
	капсулы,				ть.		М.			бромов и
	пневмококки						subacth.			легких, по
	овоидные.						подобн			ие из
	Несколько						ые			плевралы
	G-В.						летким			ой
	сомнительны						и			жидкости.

793	4	10

	ые. Легкие.							бронхам			
	капсулам,							.			
	пары и										
	проточки										
	удлиненных										
	кожков, в										
	клетках. Пл.										
	жидкость,										
	многочисле										
	ные										
	капсулам,										
	проточки										
	дискообразно										
	я.										
3	Бр. М.	—	—	—	Горло.		Бронхи.	Горло.	Strept.	В. сой из	В.Г., как
	катаральны						легкие,	ухо и	viridans	горла.	никогда не
	й и						вены	бронхи.	из		видел.
2	G+ кокки,						руп,		горла.		кроме как
	немного						олезен				из горла,
	бактерий,						на,				где,
	немного G—						уши.				возможно,
	В. Ухо,										был В. сой.
	G+ кокки.										
	Всего	20	1	2	20	6	4	16			
	Обнаружен В.	66	4	1							
	influenzae —	1/2	6	4							
	процент										
	Общий процент		7	%							
	для В.		8								
	influenzae										

ПОЛОЖЕНИЕ О ПРАВИЛАХ.

B.I.—B. influenza.

S.P.A.—Staphylococcus pyogenes aureus.

M. pharyog — Micrococcus pharyngis siccus.

Bг.—Бронх.

Phago.—фагоцитоз.

Hт. — нагретый кровяной агар.

B. W. — B. welchii.

Стафилококки образуют непрозрачные колонии размером от небольших до крупных, с гемолизом или без него, как и другие, менее распространенные бактерии, которые образуют более или менее характерные колонии. На нагретом кровяном агаре эти различия не видны.

Поэтому колонии, которые наиболее часто путают с колониями B. influenzae, — это колонии B. хеrosis, незрелые колонии грамотрицательных кокков и некоторые колонии группы стрептококков viridans. Все колонии, напоминающие B. influenzae, или когда рост

B. influenzae произошел только в более густонаселенных частях чашки, и трудно отобрать чистые культуры, следует переносить на нагретый кровяной агар для дальнейшего посева. Часто необходимо изготавливать дополнительные чашки с кровяным агаром из исходного кровяного агара, кровяного бульона или культур на нагретом кровяном агаре после более длительных инкубационных периодов, в зависимости от результатов мазков с этих сред. Нагретый кровяной агар является лучшим из них для стимулирования роста *B. influenzae*. Однако его необходимо использовать сразу же или в течение нескольких дней после приготовления, и его нельзя хранить в качестве запасной среды. Я не считаю его полезным для посева из-за сложности дифференциации колоний. Явление звездообразного и более буйного роста колоний *B. influenzae* вокруг колоний других бактерий часто отмечается и будет упомянуто в более поздней части этого отчета. Здесь можно сказать, что это иногда является заметной особенностью некоторых смесей и должно быть учтено при изучении чашек. Обнаружение *B. influenzae* в пробах из, по-видимому, изолированных колоний других форм не является редкостью и представляет собой ту же проблему, которую я обсуждал в статьях о стрептококках. В связи с культурами, взятыми из легких при вскрытии, важно вспомнить экспериментальную работу Норриса и Паппенхаймера, которые показали, что *B. prodigiosus*, помещенный в рот сразу после смерти, может быть обнаружен в легких более чем в 50% исследованных случаев.

Результаты автора

В таблице I приведены мои результаты по 32 случаям, которые поступили на вскрытие. *B. influenzae* был выделен из одного или нескольких источников в 25 случаях, что составляет в общей сложности 78%. Большинство отрицательных случаев по , вероятно, также имели этот организм, но я не выделил его из материала, который использовал для культивирования. Работы других исследователей указывают на то, что он мог присутствовать и в других областях, таких как пазухи головы или другие части легких и дыхательных путей. Положительные результаты показывают присутствие *B. influenzae* в 20 из 30 случаев из бронхов; в 13 из 28 из легких; в 2 из 14 из плевральной полости; в 9 из 26 случаев из бронхов и легких, где были культивированы оба; в 8 из 26 случаев из бронхов с отрицательным результатом в легких; в 3 из 26 случаев из легких с отрицательным результатом в бронхах; в одном из 10 случаев из плевральной полости с отрицательным результатом в бронхах и легких и в одном случае из всех трех источников.

Отрицательные результаты были получены в семи случаях. В трех из них (749, 750, 756) *B. coli* переросла культуры из бронхов, в двух — также из легких, а в одном — без культуры из легких — из бронхов и плевральной полости. Однако само по себе наличие *B. coli* не исключало изоляции *B. influenzae*, как видно из случаев 746, 758, 761 и 765. Обнаружение *B. coli* может свидетельствовать о постмортальном заражении. Время, прошедшее после смерти до проведения вскрытия, в этих семи случаях составило соответственно 1/2, 15, 6, 18, 16, 19 и 16 часов. Как подчеркивают Спунер, Скотт и Хит, такая задержка в проведении вскрытия, безусловно, усложняет задачу, но успешная изоляция *B. influenzae* была достигнута даже после более длительных периодов, чем в отрицательных случаях (761). В четвертом отрицательном случае (763) бронх не культивировался. Пневмококк был выделен из плевральной полости, а из легких рост не был получен. В первоначальной культуре из плевральной полости были обнаружены формы, похожие на грипп, но их не удалось изолировать. В пятом случае (767) культура крови, взятая за три дня до смерти, дала рост пневмококка слизистого, который также был выделен из легких при вскрытии. Прямой мазок из бронха показал очень мало форм, похожих на грипп. Наш шестой

отрицательный результат был получен в случае 20-дневной болезни, когда у пациента произошел рецидив (773). Из бронхов был выделен *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Streptococcus viridans* и *B. xerosis*. Из легких выросла только форма *sarcina*, и на среде из культур плевральной полости произошло дальнейшее вероятное загрязнение воздухом. Колонии *B. xerosis* были запутанными, отобранными как возможные *B. influenzae*, и до того, как это было обнаружено, чрезмерный рост препятствовал дальнейшим попыткам изолировать бациллы гриппа. Последний неудачный случай был связан с общей инфекцией гемолитическим стрептококком из острого среднего отита. Стрептококк был изолирован из бронхов, легких, селезенки, вены руки и среднего уха при вскрытии.

Как видно, в этих семи отрицательных случаях технические трудности помешали выделить *B. influenzae*, даже если он и присутствовал. Поэтому я не стал бы делать вывод о том, что эти микроорганизмы обязательно отсутствовали, а скорее о том, что нам не удалось получить материал из очага инфекции или по другим упомянутым причинам.

Совершенно очевидно, что различные вторичные микроорганизмы очень часто разрастаются в поле и становятся численно преобладающими. В нашем первом случае стафилококк *pyogenes aureus* перерастал все другие микроорганизмы, присутствующие в культурах из материала легких. Однако *B. influenzae* был обнаружен в исходной 24-часовой культуре на кровяном агаре. Для выделения микроорганизма потребовалось 9 чашек с кровяным агаром. В другом случае для выделения было использовано 10 чашек.

Результаты обнаружения бактерий в срезах легких особенно интересны и поучительны. Вся серия случаев не была полностью изучена, поэтому я не могу составить таблицу результатов. В случаях 761 и 762 срезы легких показали, что на ранних стадиях процесса бациллы, похожие на гриппозные, были почти чистыми, в то время как в областях с гнойными очагами также были многочисленны пневмококкоподобные и другие грамположительные кокки. В некоторых случаях бактерии, похожие на *B. influenzae*, были видны в огромном количестве. В других случаях их было мало, а в некоторых на срезах не было обнаружено ничего, похожего на *B. influenzae*. Положительные культуры часто не зависели от того, были ли гриппоподобные формы видны в мазках или срезах, хотя они были обнаружены в подавляющем большинстве случаев. Результаты прямых мазков и бактериологических исследований являются полезным материалом для сравнения.

Мазки из носоглотки были посеяны у 31 человека; почти все из них были случаями с подозрением на дифтерию или носителями дифтерийной палочки, и никаких особых усилий по выделению *B. influenzae* не предпринималось. Иногда они наблюдались в смешанной культуре. В последних восьми случаях из мазков из горла были посеяны нагретый кровяной агар, обычный кровяной агар и сыворотка Лёффлера. *B. influenzae* практически переросла все другие бактерии из семи из этих случаев на среде с нагретым кровяным агаром и была изолирована без затруднений; все восемь показали *M. catarrhalis*. Две другие среды не дали практически никаких доказательств присутствия *B. influenzae*. Как я уже сказал выше, наше внимание было сосредоточено на материалах вскрытия. Эти культуры из горла были сделаны просто для демонстрации полезности нагретого кровяного агара.

ТАБЛИЦА II

БАКТЕРИИ, ВИДИМЫЕ В ПРЯМЫХМАЗКАХ ИЗ НОСОГОРЛОВОЙ ПОЛОСТИ

Тип заболевания.	Количество пациентов.	Подобные <i>B. Influenzae</i> .	Подобные пневмококкам.	<i>M. Catarrhalis</i> -Like.
Ранний	24	14	17	6
Серьезный	13	13	13	9
Реконвалесцент	11	8	11	6
Всего	48	35	41	21

Прямые мазки из мазков из носоглотки

Большинство современных исследователей признают, что на результаты обнаружения бацилл, похожих на *B. influenzae*, в прямых мазках можно полагаться в незначительной степени. Этот организм является явно плеоморфным, встречаясь в виде чрезвычайно мелких кокковидных форм и нитей различной длины. Несмотря на эти морфологические вариации, организмы обычно видны в виде крошечных бацилл, которые считаются типичной формой. Мы провели серию микроскопических исследований тщательно подготовленных мазков из горла пациентов с гриппом. Особое внимание было уделено наличию микроорганизмов, похожих по морфологии и окраске на *B. influenzae*, пневмококки и *M. catarrhalis*. Мы разделили случаи примерно на три типа: ранние, тяжелые и реконвалесцентные. В таблице II приведены наши результаты. Термин «подобный *B. influenzae*» использовался для типичной морфологической картины, которая так часто описывается. Доктор Фрост и мистер Скотт провели эту часть нашей работы, и их результаты интересны.

Были проведены посеvy крови в 22 случаях. *Pneumococcus mucosus* был выделен у одного пациента, который через три дня был подвергнут вскрытию (случай 767). В другом случае организмы, похожие на пневмококки, были обнаружены в мазках из колбы с декстрозным бульоном после 24-часовой инкубации. По неизвестной причине они не росли на чашках с кровяным агаром. Через 48 часов мазки, сделанные на кровяном агаре из исходной колбы, показали рост *B. influenzae* и организма, похожего на *M. catarrhalis*. Я считаю этот результат очень неудовлетворительным, поскольку не могу объяснить, почему пневмококкоподобные формы не размножились при переносе. Возможно, это можно объяснить повышением кислотности.

ТАБЛИЦА III

ТЕСТЫ АГГЛЮТИНАЦИИ С СЫВОРОТКАМИ ВЫЗДОРОВЕВШИХ ОТ ГРИППА ПАЦИЕНТОВ

РАЗВЕДЕНИЕ СЫВОРОТКИ		+	+-	-	
Выздоровевшие	1-1	3	0	2	
	1-10	5	2	7	
	1-40	2	3	9	
	1-80	0	1	13	
	1-160	0	0	14	
Нормальные контрольные показатели		1-10	1	2	0
		1-40	0	1	2

Полная агглютинация, обозначаемая символами +++ или ++, не наблюдалась.

Агглютинационные тесты проводились с сыворотками 14 выздоровевших и 3 здоровых лиц. Использовалась поливалентная эмульсия штаммов гриппозной палочки, выделенных из наших случаев. Результаты приведены в таблице III. Пробирки инкубировали при 37,5 °C. Результаты не показали ничего, что указывало бы на специфическую реакцию. Д-р Фрост провел эту работу в разгар эпидемии, но мы не смогли продолжить ее дальше. Краткий обзор работ других исследователей приведен в конце этой статьи. Мисс Томпсон и мистер Мок изучали фиксацию комплемента, используя сыворотки 15 выздоровевших пациентов против антигена *B. influenzae*. Их результаты были отрицательными. Антиген оказался немного более антикомплемментарным, чем эмульсии стафилококка или *B. coli* с коэффициентом . Хантун также отметил эту антикомплемментарную особенность эмульсий *B. influenzae*.

Были предприняты попытки оценить количество комплемента, присутствующего в свежей сыворотке крови пациентов с гриппом. Метод заключался в использовании 1-4 разбавления сыворотки пациента, добавлении отмеренных количеств этой сыворотки к 1-процентной эмульсии крови с 1 единицей амбоцептора и определении минимального количества, необходимого для полного гемолиза. Этот тест был проведен на восьми пациентах, болеющих всего несколько дней. Среднее количество разбавленной сыворотки составляло 0,181 см³. Пятнадцать пациентов, выздоравливающих после умеренного заболевания, дали в среднем 0,276 см³. Двум пациентам с тяжелым течением болезни и температурой 104,3 °F и 105 °F потребовалось 0,4 см³ для полного гемолиза. Мы не хотели бы делать какие-либо окончательные выводы, поскольку речь идет о столь незначительных различиях. Это снижение комплемента было отмечено при других инфекционных заболеваниях и может иметь важное значение в вопросах иммунитета при гриппе. Доктор Фрост провел ряд кожных тестов по методу фон Пиркетта, используя поливалентную слабощелочную эмульсию гриппозных бацилл в 25-процентном глицерине. Было протестировано 11 выздоровевших пациентов, и ни у одного из них не было обнаружено никакой местной или общей реакции. Предположение о том, что эти результаты могут указывать на повышение резистентности, обсуждается в другом месте. Ряд штаммов пневмококков, которые мы выделили из наших случаев аутопсии, были дифференцированы методом агглютинации. Тип I был обнаружен 3 раза; тип II — 10 раз; тип IV — 9 раз. Четыре показали агглютинацию как с сывороткой типа I, так и с сывороткой типа II. Пневмококк типа IV был выделен в одном случае из правого и левого бронхов, а также из легких. В другом случае пневмококк того же типа был выделен из легких и плевральной жидкости. Эти результаты схожи с результатами, полученными многими другими исследователями.

Гемофильные бактерии

Открытие Пфайффером гемофильного характера бациллы, обнаруженной им в случаях гриппа, открыло новую группу микроорганизмов, известных как гемофильные бактерии. Дэвис (1915) особо подчеркнул групповой характер этих бацилл, и чем больше их изучают, тем яснее становится, что существует несколько различных видов. *B. influenzae*, безусловно, является наиболее важным и наиболее часто встречающимся представителем этой группы и считается типовым организмом.

Все эти бактерии для своего роста требуют присутствия гемоглобина в той или иной форме. Необходимое количество может быть очень небольшим, и Дэвис предположил, что оно может оказывать каталитическое действие. Была проделана большая работа, чтобы выяснить, какие именно части гемоглобина необходимы для этого явления. В нашем обсуждении сред для культивирования гриппозного бацилла мы кратко опишем некоторые из различных препаратов гемоглобина, которые успешно использовались. Здесь необходимо подчеркнуть, что кровь очень полезна во многих средах для стимулирования роста большого разнообразия бактерий, и пересадки из таких буйно растущих культур могут расти очень плохо или вовсе не расти на обычных средах, что может легко привести к ошибочным выводам о гемофильном характере исследуемых организмов. Существуют определенные бактерии, которые гораздо лучше растут на средах, содержащих кровь, что иногда делает такие среды необходимыми для их изоляции, хотя после нескольких переносов они будут расти на обычных средах. Это верно для бациллы коклюша, и в литературе возникла значительная путаница из-за не признания этого временного гемофильного характера определенных бактерий. Истинные гемофильные бактерии не растут, за исключением случаев, когда присутствует гемоглобин в той или иной форме. Проблема становится почти академической, если учесть, что необходимо небольшое количество гемоглобина. Дэвис показал, что достаточно разбавления 1 к 180 000, а в интересной дискуссии между Кантани, Гхоном и Прейсом было продемонстрировано, что гематин или другой продукт гемоглобина необходим в агаре, чтобы *B. influenzae* мог расти в присутствии других бактерий, и что этот гематин может быть получен из крови в мясе, которое использовалось при приготовлении основного настоя.

Симбиоз. Тот факт, что другие бактерии могут способствовать росту бациллы гриппа на средах, которые в противном случае не подходят для ее потребностей, поднимает интересную проблему симбиоза, который является одной из важнейших характеристик бациллы гриппа. Другие бактерии не только делают возможным рост *B. influenzae* на средах, на которых бацилла гриппа не растет, но и стимулируют лучший рост на кровяном агаре и других более или менее благоприятных средах. Грасбергер первым заметил эту стимулирующую особенность *B. influenzae* в отношении других бактерий и описал и проиллюстрировал очень крупные колонии *B. influenzae*, которые развиваются вблизи колоний стафилококков и других бактерий. Было обнаружено, что стафилококки, убитые нагреванием, оказывают аналогичное действие. Менье хорошо описал это явление, используя термин «сателлиты» для обозначения кругов колоний *B. influenzae*, которые развиваются вокруг колоний других бактерий. С тех пор многие исследователи отмечали эту характерную взаимосвязь между *B. influenzae* и другими бактериями и иногда подчеркивали ее важность в проблемах инфекций, вызываемых гриппозной палочкой. Аллен особо подчеркнул вероятную важность этого при обсуждении проблемы носителей *B. influenzae* как источников опасности. Несомненно, что эта симбиотическая взаимосвязь зависит от изменения продуктов гемоглобина, делающего их более доступными для гриппозной палочки. На это указывает тот факт, что на различных средах, содержащих гемоглобин, измененный таким образом, чтобы способствовать росту

B. influenzae, такая симбиотическая стимуляция не наблюдается. Это явление является весьма характерным для этой бациллы, отличает ее от большинства других представителей этой группы и всегда должно быть определено, прежде чем организм будет классифицирован как *B. influenzae*.

Другие гемофильные бактерии. — Вопрос о псевдогриппозной бактерии был впервые поднят Пфайффером и изучен многими учеными после него. Грассбергер, тщательно исследовавший эту проблему, работал в основном с двумя штаммами, демонстрирующими крайние вариации между небольшой характерной морфологией *B. influenzae* и нитевидными формами, которые, как предполагается, характерны для так называемой псевдогриппозной бактерии. Подавляющее большинство исследователей согласились с его выводом, что эта морфологическая вариация не является достаточной и достаточно постоянной, чтобы оправдать разделение на две такие группы. Тем не менее, многие отчеты указывают на особую склонность некоторых штаммов к образованию нитевидных форм. Существуют убедительные доказательства того, что организм, описанный Коэном в 1909 году под названием *B. meningitidis cerebrospinalis septicemicus*, отличается от истинного *B. influenzae*. Хотя культуральные характеристики были, по-видимому, идентичными, этот организм был определенно патогенным для морских свинок и кроликов. Вовлечение суставов в случаях, описанных Лонго и другими, свидетельствует о большей патогенной силе этих штаммов. Прасек и Зателли сообщили о подобной бацилле () из менингита, а Дэвис обнаружил, что его штаммы менингита были более патогенными для кроликов, чем другие. Воллштейн очень тщательно изучила этот вопрос и обнаружила заметную разницу между штаммами из менингеальных оболочек и штаммами из дыхательных путей по их патогенности для кроликов. Штаммы, склонные к образованию нитей, обычно были также теми, которые выращивались из менингеальных оболочек, но она пришла к выводу на основании результатов серологических тестов, что все штаммы *B. influenzae* принадлежат к одной расе, независимо от их происхождения или вирулентности. Вопрос по-прежнему остается открытым, поскольку Баттен и другие описали штаммы из менингеальных оболочек, которые не являются патогенными, а Ричи обнаружил, что его штаммы из менингита патогенны для морских свинок, но не для кроликов. Неправильность и большое расхождение в результатах посевов крови могут иметь определенную связь с этими различиями в патогенности штаммов.

К другим гемофильным бактериям относится бацилла, описанная Фридбергером под названием *B. hemoglobinophilus canis*. Этот организм обнаруживается в препуциальной секрети собак. Он не проявляет явления симбиоза, и я обнаружил, что он растет более свободно и более устойчив к высыханию, чем бацилла гриппа. Краге подтвердил выводы Фридбергера, выделив эту бациллу у 60 % своих собак, и считал ее гнойным организмом, подобно *B. influenzae*.

Гемофильные и гемолитические организмы, описанные Дэвисом, которые он выделил из патологической мочи, были несимбиотическими и непатогенными. Кох описал подобный организм из послеродовой инфекции. Конечно, неясно, относятся ли к этому же бацилле гемофильные организмы, описанные Талхимером из матки в случае послеродовой инфекции, обнаруженные Коэном в уретральном выделении в одном случае и в тазовом экссудате в другом, а также обнаруженные Крецем при пиелите, Райтом при пиелонефрозе и Клинебергером при цистите. Притчетт и Стилман обнаружили несколько похожий бацилл, который они назвали *Bacillus X*, в ротовой полости 24 человек. Он был гемофильным и гемолитическим, более крепким, чем *B.*

influenzæ, и имел длинные спутанные нити в кровяном бульоне. Он был непатогенным и, вероятно, был тем же организмом, что и организм Дэвиса.

Дэвис описал другой гемофильный бацилл у пациента с гнойными очагами, который был негемолитическим и несимбиотическим. Он был выращен из абсцесса плечевого сустава, крови и бронхиального секрета младенца. Цианоз был характерной чертой этого случая. Паранхос описал гемофильную палочку из менингита, которая, однако, была грамположительной, а Мун сообщил об анаэробной гемофильной палочке из инфекции решетчатой пазухи. Работа Джордана позволяет предположить, что может существовать две группы *B. influenzae*, основанные на производстве индола.

Морфология. Морфология *B. influenzae* получила больше внимания, чем обычно. В том, что мы считаем ее характерной формой, это чрезвычайно маленькая бацилла, обычно одиночная, но иногда встречающаяся парами, и нередко демонстрирующая полярное окрашивание. В прямых мазках, где присутствует много бактерий, они часто располагаются в группах, о которых так часто пишут. Развитие нитевидных форм сегодня считается весьма характерным для *B. influenzae*. Организмы варьируются от умеренно длинных палочковидных форм до очень длинных скрученных или закрученных нитей, напоминающих *leptothrix*. В таких культурах также довольно часто отмечаются цепочки крошечных бацилл. На другом конце спектра мы имеем чрезвычайно крошечные кокковидные формы, по размеру напоминающие *B. bronchisepticus*, которые, как показал Ферри, достаточно малы, чтобы проходить через многие степени фильтров.

Как обсуждалось выше, именно ниткообразные формы привлекли наибольшее внимание в связи с так называемым псевдогриппозным бациллом. Наблюдения Воллштейна, Лэйси и многих других показали, что эти формы часто встречаются при менингеальных инфекциях и, как правило, являются более патогенными для животных, чем другие штаммы. Еще одно интересное и важное наблюдение, на которое обратили внимание Дик и Мюррей, касается возможной путаницы этих форм с грамотрицательной лептотрикс. Вероятность такой путаницы иллюстрируется такими сообщениями, как обнаружение Макдональдом лептотрикса при менингеальной инфекции, которая в настоящее время рассматривается как пример гриппозного менингита, и вероятное *B. influenzae*, о котором сообщил Дик, а также, как цитируют Дик и Мюррей, обнаружение грамотрицательного лептотрикса как причины бронхопневмонии Като. Еще одним примером может служить 2-процентная лептотрикс, о которой сообщили Нузум и его коллеги в связи с недавней эпидемией. Не менее важно признать высокую частоту развития этих нитей в большинстве культур *B. influenzae* на обычных кровяных агарх или даже в воде конденсата свежих пробирок с кровяным агаром. Замедленный рост этой бациллы на обычном кровяном агаре приводит к тому, что ее часто упускается из виду, если не делать мазки и не распознавать нерегулярные нитевидные формы как *B. influenzae*. Это развитие нитевидных форм было особенно заметно в моей работе до переноса на кровяной агар Вогеса, но поскольку я был заранее предупрежден, обсудив эти морфологические вариации с Лэйси, я смог распознать их как формы *B. influenzae*. В большинстве моих ранних изоляций они преобладали, и они также были замечены в культурах, присланных из Лаборатории общественного здравоохранения в Вашингтоне, округ Колумбия. Однако при дальнейшем переносе эти культуры через 24 часа показали типичную мелкую форму как на обычном кровяном агаре, так и на среде Вогеса. На последней развитие нитевидных форм было значительно задержано и часто не появлялось вовсе, хотя после длительных периодов иногда развивались другие аномальные, опухшие и нерегулярные формы.

Средства для роста B. Influenzæ

Открытие гемофильного характера *B. influenzae* было подтверждено многими исследователями. Однако агар, смазанный голубиной кровью, как использовал Пфайффер, не был признан полностью удовлетворительным, и в него было внесено много изменений. Тот факт, что гемоглобин в той или иной форме необходим для роста этих бактерий, привел к многочисленным исследованиям с целью обнаружить химический компонент или компоненты, необходимые для этой цели. Как показали Дэвис и другие, гемоглобина в очень небольшом количестве достаточно, чтобы сделать среду пригодной для роста *B. influenzae*. Этот факт привел к большой путанице из-за трудности устранения всех возможных источников, из которых какая-либо форма гемоглобина может попасть в среду. Китасато использовал глицериновый агар и успешно вырастил бациллу гриппа в течение 10 переносов. Однако Пиеллике не считал, что Китасато действительно имел дело с бациллой гриппа, а полагал, что он, как и Бабес, Брушеттини и Маркель, скорее всего, имел в своих культурах стрептококки. Бессон придерживался того же мнения о микроорганизме Китасато. Из иллюстраций Кляйна также следует, что он выращивал стрептококки, а не *B. influenzae*. Первая культура бациллы гриппа была, вероятно, получена Буживидом в феврале 1890 года. Он вырастил на агаре, смазанном пульпой селезенки пациента с гриппом, крошечную бациллу, которую он не смог вырастить на среде без крови, но он не оценил ее важность до появления статьи Пфайфера. Тейсье в своей книге «*L'Influenza en Russie*» упомянул об этой культуре.

Гемофильный характер этих бактерий указывает на то, что они являются довольно строгими паразитами, и, несмотря на исследования Настюкова с различными яичными средами и Кантани с рядом предположительно негемоглобиновых добавок к агару, а также исследования по симбиозу с другими бактериями, проведенные Кантани, Нейссером, Люрссеном и многими другими, по-прежнему остается верным, что для их роста необходима какая-то форма гемоглобина. Свежая кровь, добавленная в среду или нанесенная на поверхность, не является лучшей средой для этих бактерий. Гораздо более благоприятным является измененный гемоглобин, и было разработано множество методов для получения таких изменений, которые стимулируют рост *B. influenzae*. Одним из самых ранних и одновременно одним из самых лучших из них является метод Вогеса, который добавлял кровь к расплавленному агару при температуре около 100 °C. Я обнаружил, что эта среда исключительно подходит для роста *B. influenzae*, и считаю ее отличной для первичной культуры из исходного материала, для отбора из чашек и для получения интенсивного роста *B. influenzae* для любых целей. Эта среда использовалась Делиусом и Колле (1897), Грассбергером (1898), который очень высоко ее оценил, и Пальтауфом (1899), который сказал, что использование этой среды сделало возможным обнаружение *B. influenzae*, когда их было очень мало. Многие другие исследователи успешно использовали ее, и во время недавней эпидемии она постепенно заняла свое место. Среда Левинтала (1918) практически такая же, хотя он кипятил и фильтровал агар после добавления крови. Рост *B. influenzae* на агаре Вогеса можно охарактеризовать как буйный, и для тех, кто привык использовать обычный кровяной агар, приятным сюрпризом является то, что этот, казалось бы, хрупкий бацилл растет так замечательно хорошо.

Для достижения этого благотворного изменения в гемоглобине использовались различные другие методы. Джозелли (1896) использовал среду, состоящую из 1,1% гемоглобина и 21,5% солодового экстракта. Она имеет красновато-коричневый цвет, становится прозрачной при нейтрализации гидратом калия и остается такой при нагревании. Сообщается, что добавление ее к агару очень благоприятно сказывается на росте этой бациллы. Гон и Прейсс описали среду, состоящую из мяса, пептона по методу Гонсалеса-Барре (), соли и агара, приготовленную обычным способом, но не

фильтрованную в течение как минимум недели, а затем только грубо. Эта среда благоприятна для симбиотического роста. Он также использовал говяжью кровь, нагретую в растворе соды, и кровь, нагретую в воде, в качестве препаратов гемоглобина для добавления в агар. Тальхаймер обнаружил, что аморфная гемоглобиновая среда более благоприятна, чем при использовании более чистого гемоглобина. W. F. Robertson обнаружил, что гемоглобиновый агар, приготовленный путем свертывания овечьей крови, слива большей части сыворотки, замораживания, а затем размораживания остатка и добавления 1 кубического сантиметра этого вещества в пробирку с агаром при температуре около 60 °С, очень благоприятен для роста *B. influenzae*. Кантани использовал кровь, обработанную пепсином и соляной кислотой, переваривал ее в течение нескольких дней в инкубаторе, фильтровал и делал слабощелочной. Эту смесь нагревали в течение нескольких минут, повторно фильтровали и добавляли в среду. Он говорит, что она чрезвычайно хороша для *B. influenzae*. Кровь, обработанная трипсином, использовалась Мэтьюсом, Авериллом, Янгом и Гриффитсом, Харрисом, А. Флемингом и другими. Флеминг также обнаружил, что это изменение гемоглобина может быть вызвано рядом других способов. Кровь кипятилась в агаре (предположительно агаре Вогеса), а пробирки наклонялись, пока были горячими, кровь кипятилась в воде, свернувшаяся кровь осаждалась, а прозрачная жидкость добавлялась в агар, или, что было быстрее, путем добавления равных количеств серной кислоты к крови и аналогичного количества гидрата калия он получал измененную кровь, подходящую для среды. Он сообщил, что с помощью любого из этих методов он мог получить среду, очень стимулирующую рост *B. influenzae*. Добавляя бриллиантовый зеленый (1 к 500 000), он ингибировал рост стафилококков, стрептококков и пневмококков. Для хранения культур *B. influenzae* Флеминг обнаружил, что лучшей средой является среда из мясного фарша с добавлением крови. Я обнаружил, что эта среда без крови отлично подходит для хранения большого разнообразия культур. Бернштейн и Лоуэ сообщили об использовании генцианвиолета (1 к 5000) для тех же целей, что и блестящий зеленый, использованный Флемингом. Он сообщил, что олеатная кровяная агаровая среда Эйвери в значительной степени селективна. Она сдерживала рост пневмококков и стрептококков, но способствовала бурному росту *B. influenzae*. Притчетт и Стилман использовали ее с отличными результатами, выделяя *B. influenzae* из очень высокого процента исследованных случаев.

Использование симбиотических бактерий широко изучалось в исследованиях биологии *B. influenzae*, и, как отмечалось в других источниках, было показано, что такие вспомогательные бактерии способствуют росту *B. influenzae* на средах, которые в противном случае были бы совершенно неподходящими для его потребностей. Кроме того, было обнаружено, что различные препараты гематинового агара, на которых *B. influenzae* отказывалась расти, можно сделать благоприятными для ее роста путем добавления живых или свежееубитых культур стафилококков и многих других бактерий. И хотя этот метод хорошо известен, он не нашел широкого применения для целей изоляции. Однако многие исследователи указали на важность поиска роста гриппозной палочки вблизи более легко размножающихся бактерий, которые почти всегда развиваются в культурах из дыхательных путей. Грассберггер особо изучил эту проблему и нашел практическое применение этому методу. Случайное загрязнение чашек воздушными бактериями в некоторых случаях сделало возможным выделение *B. influenzae* — как, например, в случае открытия Хейровского при лечении эмпиемы желчного пузыря — в то время как другие исследователи указали на трудность продемонстрировать рост, когда *B. influenzae* является чистым в культивируемом материале, и на сравнительную легкость и относительную буйность роста при наличии других бактерий. Причины этого стимулирующего эффекта были предметом

многочисленных дискуссий, и в целом было решено, что гемоглобин значительно изменяется и становится более доступным под действием этих микроорганизмов. Следует отметить, что на среде, содержащей кровь, измененную нагреванием или различными методами, описанными Флемингом, чужеродные бактерии больше не оказывают симбиотического действия на *V. influenzae*. Грассбергер считал, что действие бактерий на кровь аналогично действию нагревания. Аллен особо подчеркнул этот симбиотический характер. Он использовал стафилококк, живой или убитый, при создании своих культур и отметил трудность выращивания *V. influenzae* из материала, в котором он встречался в чистом виде. W. F. Robertson использовал эти факты симбиоза как для изоляции, так и для стимуляции роста. Он применял поочередные пробы *M. catarrhalis* или пневмококка с *V. influenzae*, а Браун и Оркатт использовали штаммы гемолитических стрептококков для той же цели. Последние авторы считали, что благотворное действие стрептококков было связано исключительно с высвобождением гемоглобина. Тот факт, что аналогичные результаты можно получить с помощью негемолитических бактерий, а также форм, придающих крови зеленый цвет, делает это объяснение несостоятельным. В своих собственных исследованиях я подтвердил результаты нескольких предыдущих работников. Я обнаружил, что рост *V. influenzae* стимулируется присутствием рядом с ним колоний стафилококков *ruogenes aureus* и *albus*, пневмококков, стрептококков *viridans* и *hemolyticus* и других бактерий. Наиболее крупные колонии бацилл, которые я получил, росли рядом с периферией колонии воздушной нокардии. Я также заметил, что эмульсии стафилококка, убитого кипячением в течение пяти минут, при добавлении к обычному кровяному агару оказывали заметное стимулирующее действие, хотя признаков гемолиза не наблюдалось. Этот эффект практически отсутствовал, если эмульсию кипятили в течение 15 минут или после уничтожения оставляли при комнатной температуре на несколько дней. При использовании нагретого кровяного агара не было обнаружено никаких признаков этих стимулирующих эффектов при использовании любого из этих методов, колонии на этой среде росли одинаково большими сами по себе. Сравнительные исследования влияния различных бактерий можно легко провести следующим образом: равномерно смазать поверхность обычной чашки с кровяным агаром эмульсией *V. influenzae*. Посеять эту чашку в различных точках минимальными количествами различных бактерий. После различных периодов инкубации можно оценить размер колоний *V. influenzae* вокруг других бактериальных колоний, а отпечатки на покровных стеклах дадут очень интересные картины.

Рост *V. influenzae* в первичных культурах из мокроты и подобных источников можно объяснить вероятным присутствием следов крови или измененного гемоглобина, а также симбиотическими отношениями с другими бактериями. Фихтнер использовал свежую нагретую мокроту (60–65 °C) вместо крови, а Рихтер — среду, приготовленную из стерилизованного гноя. Паркер в своем исследовании фильтруемого яда, производимого *V. influenzae*, обнаружила, что для этой цели лучше всего подходит телячий бульон с 10 % дефибринированной крови, нагретый до 75 °C до тех пор, пока кровь не свернется и не осядет при отстаивании. Джордан в своем исследовании производства индола этими бактериями использовал мясной бульон с добавлением 5% овечьей крови при температуре 90°C или выше, отфильтрованный через хлопок или бумагу. Уиттингем и Симс отметили, что при использовании крови от больных гриппом бактерии часто не росли, особенно *V. influenzae*; а Риверс обнаружил, что человеческая кровь хуже подходит для роста этого организма, чем кровь кошки или кролика, как и Минакер и Ирвин. Из этого обзора некоторых интересных работ по методам культивирования *V. influenzae* становится ясно, что не следует уделять большого внимания результатам многих исследователей, которые использовали обычные среды, особенно когда не были оценены трудности изоляции.

V. Influenzæ как патогенная бактерия

Если *V. influenzae* является возбудителем клинического гриппа, то, безусловно, имеется достаточно доказательств того, что он патогенен для человека. Симптомы токсемии, которые так явно проявляются как при пандемии, так и в единичных случаях, указывают на то, что этиологический агент является явно токсикогенным. Эксперименты на животных, проведенные Пфайффером и многими последовавшими за ним исследователями, показывают, что большинство культур *V. influenzae* не обладают способностью приживаться в тканях животных. Убитые культуры проявляли столь же высокую токсичность, как и живые, и поэтому было сделано общее заключение, что многие общие эффекты при гриппозных инфекциях носят токсический характер.

Существует много исключений из вышеупомянутых неудач в вызывании инфекций у животных. Кантани получил очень стабильные положительные результаты при субдуральных инъекциях. Он первым ясно показал, что убитые культуры были явно токсичными и что вирулентность могла быть очень определенно повышена путем прохождения через организм животного. Путем инъекции эмульсии мозга с культурой он получил подкожный абсцесс у кролика, который через восемь дней все еще содержал живой организм. Настюков обнаружил, что животные с пониженным сопротивлением или явно больные, например, искусственным туберкулезом, заражались, а другие — нет. Джейкобсон показал, что *V. influenzae*, инъецированная стрептококками, вызывала явную смешанную инфекцию и что после шести пассажей только грибок гриппа мог вызвать смертельную инфекцию. Саатхофф (1907) подтвердил выводы Якобсона и обнаружил, что пневмококки обладают такой же эффективностью. Дэвис (1915) также подтвердил установленный Якобсоном принцип симбиотической связи других бактерий с инфекцией *V. influenzae*. Он использовал культуру не вирулентного стафилококка *Staphylococcus aureus* и смог вызвать неизменную смерть морских свинок после внутрибрюшинной инъекции. Из крови сердца, как правило, извлекался только гемофильный бацилл. Он также обнаружил, что прохождение через организм животных увеличивает вирулентность, и далее, что *M. catarrhalis* и не вирулентный стрептококк имели тот же эффект, что и стафилококк. Слатинеану (1901) обнаружил, что он может заразить животных *V. influenzae*, если культуры вводятся вместе со слабыми растворами молочной кислоты, и что после прохождения через организм животных этим методом бацилла становится более вирулентной и в конечном итоге сама по себе вызывает смерть. В этой связи не следует забывать, что штаммы *V. influenzae* из случаев менингита часто являются определенно патогенными для животных. Важность учета этих различных факторов при обсуждении инфекции, вызываемой этим организмом, конечно же, очевидна. Экер обнаружил, что его штаммы являются патогенными для мышей после подкожной инъекции, и бациллы легко получались из крови сердца. Спунер и его коллеги на основании результатов более ста внутрибрюшинных инъекций пришли к выводу, что этот организм не является патогенным для мышей.

Во всех экспериментах на животных чрезвычайно важно знать, какие бактерии могут повлиять на результаты экспериментов вследствие спонтанной инфекции (часто вызываемой инъекцией) из собственной флоры животного, а также вследствие большей восприимчивости ранее переболевших животных (Настюков). Из результатов Брушеттини, Корниля и Шантемесса в ранние дни изучения гриппозного бацилла, а также из результатов Ламба и Браннина в их недавнем исследовании следует, что эти авторы не уделили серьезного внимания спонтанной инфекции морских свинок и кроликов *V. bronchisepticus* или бациллой септицемии кроликов, которые морфологически очень похожи на *V. influenzae*. Розенов в своих экспериментах со стрептококками из случаев гриппа, по-видимому, также не осознал важность легочных

поражений, вызываемых *B. bronchisepticus* у морских свинок, о которых сообщали Теобальд Смит, я и многие другие.

Паркер обнаружил фильтруемый яд из бациллы гриппа, который быстро развивался (за 6–8 часов) в специальной подогреваемой кровяной среде, быстро разлагался даже в холоде и убивал кроликов в количестве 2 кубических сантиметров за 1–3 часа. Кроликов можно было иммунизировать против этого яда, и их сыворотка защищала других кроликов от смертельных доз. Это первый случай получения действительно мощного токсина. Куре и Герберт получили токсин из *B. influenzae* в олеатном бульоне Эйвери. Хантун и Росс также ясно продемонстрировали производство токсина этим организмом, так что, с учетом этого подтверждения, *B. influenzae* можно однозначно отнести к токсинопродуцирующим организмам. Токсинемия является наиболее яркой клинической характеристикой гриппа, и эти результаты дают нам очень веские доказательства этиологической важности этой гемофильной бактерии для заболевания. Очень интересное наблюдение было сделано Латапи, который обнаружил, что сыворотка козы, иммунизированной против гриппозной палочки, является токсичной, если ее использовать вскоре после инъекции микробов, но эта токсичность исчезает через три недели после последней инъекции. Мне кажется, что наличие фильтруемого вируса в секретах дыхательных путей не исключает вероятности наличия токсина в таких материалах. Производство токсина этим организмом, вероятно, зависит, как и в случае со многими другими токсинообразующими организмами, от наиболее благоприятного сочетания условий. О том, что он не образуется легко в искусственных культурах или что он очень нестабилен, если образуется, свидетельствуют частые неудачи многих исследователей. Было высказано предположение, что различные симбиотические условия в дыхательных путях определяют количество производимого токсина. Хантун обнаружил высокую продукцию токсина в смешанных культурах со стрептококками. Однако это, по-видимому, не является необходимым условием, поскольку имеется достаточно доказательств тяжелой токсемии при чистых инфекциях *B. influenzae* в различных частях организма, таких как придаточные пазухи головы, мозговые оболочки, легкие и другие части дыхательных путей.

Необязательно, чтобы организм, производящий токсины, присутствовал в огромных количествах, чтобы его можно было считать причиной токсемии. С другой стороны, не обязательно, чтобы токсемия возникала каждый раз, когда обнаруживается этот организм. Преобладающее мнение среди бактериологов, по-видимому, противоположно тому, что я только что сказал. Действительно, было бы чрезвычайно сложно поставить бактериологический диагноз многим из наших заболеваний, этиологический фактор которых хорошо установлен, если бы эти условия были обязательными. Мы не делаем этого, например, при дифтерии, при исследовании стула на наличие брюшного тифа, а также при инфекциях, вызванных бациллой столбняка. Мы признаем наличие носителей менингококка, *B. typhosus*, гемолитических стрептококков и многих других, не умаляя при этом их важности в определенных типах инфекций. Раньше специфичность различных бактерий для определенных заболеваний была очень жесткой, но сегодня мы более широко интерпретируем обнаружение гонококков при эндокардите, менингококков при бактериемии, *B. typhosus* при остеомиелите, стрептококков и пневмококков при всех видах инфекций и многие другие бактериологические результаты. Действительно, различные бактерии проявляют склонность к поражению определенных тканей, но различная восприимчивость приводит к большим различиям в проявлениях этих инфекций.

B. influenzae не ограничивается вызыванием тяжелых пандемий или эпидемий гриппа, но также включает в свою сферу действия гнойный бронхит, менингит, синусит,

конъюнктивит и многие другие патологические процессы. Кроме того, его следует признать относительно частой причиной осложнений при кори и других заболеваниях.

Инфекции дыхательных путей

Грипп — это в первую очередь инфекция дыхательных путей. Он варьируется от одного из самых острых и смертельных заболеваний, известных нам, до всех степеней тяжести — от хронических инфекций, длящихся годами, до привычной трех- или пятидневной лихорадки. Эта градация в той или иной степени наблюдается во всех наших бактериальных инфекциях, но, по-видимому, не признается и не оценивается как имеющая место при инфекциях, вызываемых гриппозной палочкой. Тот факт, что Пфайффер имел дело с одной фазой заболевания, когда была открыта гриппозная палочка, не опровергает результаты многочисленных исследований, которые были добавлены с тех пор.

Вероятно, наибольшую путаницу в попытках получить четкое представление об этом многоликом заболевании вызвало и вызывает непризнание гриппа как частого осложнения других заболеваний, таких как корь (Йохманн, Суссвайн, Тедеско и многие другие). Второй причиной этой путаницы было неправильное толкование фактов, свидетельствующих о довольно частом появлении носителей. Во время эпидемии у подавляющего большинства пациентов болезнь проявляется в виде инфекции верхних дыхательных путей различной степени тяжести, которая обычно проходит после трех-пяти дней лихорадки. Наряду с этим мы наблюдаем другие степени проявления дальнейшего поражения дыхательных путей с ларингитом, бронхитом, бронхиолитом и всеми степенями бронхопневмонии. Для предотвращения тяжелого поражения легких необходимо проводить своевременное лечение, при котором постельный режим является, по мнению, самым важным фактором. Это будет обсуждаться в другой статье этой серии и было особенно хорошо продемонстрировано в результатах, полученных в Военно-морском госпитале, о которых мне устно сообщил Д. Г. Ричи. Интересным моментом является то, что инфекцию можно контролировать, но это не указывает на этиологический фактор, отличный от того, который действует в более тяжелых случаях.

Эпидемиологические данные, по-видимому, очень четко показывают, что инкубационный период составляет примерно два дня, а шесть недель — это обычный предел для тяжелой волны эпидемии в разных местностях. По моему мнению, в течение этого периода каждый подверженный воздействию инфекции человек в сообществе получает бациллу гриппа в дыхательных путях, и все восприимчивые люди заражаются и демонстрируют более или менее выраженные признаки инфекции. В результате такого общего распространения мы имеем большое количество людей, являющихся носителями микроорганизма, и последствия этого следует отметить в других и более поздних проявлениях той же инфекции.

Спорадические случаи гриппа появляются в межэпидемические периоды, и более или менее здоровые носители встречаются часто. Исследование Шеллера в Кёнигсберге показало, если мы можем доверять его цифрам, что в эпидемический год (зима 1906-1907 гг.) носители были очень многочисленны, составляя от 24 до 33 процентов; по мере того как эпидемия становилась менее распространенной (зима 1907-1908 гг.), их число сократилось до 10-13%; когда эпидемия исчезала (лето 1908 г.), он обнаружил только 1,5-3,3%; а когда эпидемия полностью закончилась (зима 1908-1909 гг.), носители *V. influenzae* не были обнаружены. Эти результаты взяты из исследований мокроты и мазков из горла 138, 218, 155 и 185 случаев соответственно за указанные периоды. Монументальная работа Тедеско, который сообщил о результатах 1479 культур,

охватывающих 11 лет (1896-1906), указывает на то, что *B. influenzae* постоянно присутствует в популяции. Однако при тщательном анализе его результатов становится совершенно ясно, что в подавляющем большинстве случаев она имела определенное этиологическое значение. Лобулярная пневмония, острый, гнойный и хронический бронхит, а также наиболее часто клинический грипп являются основными диагнозами во всех его таблицах. Он смог неоднократно вырастить *B. influenzae* у отдельных пациентов в течение многих месяцев.

Лорд в аналогичных исследованиях (1902, 1905, 1908) привел несколько схожие факты. Он особо подчеркнул случаи хронического бронхита с большим количеством *B. influenzae* в мокроте и вероятным смешением их с туберкулезом легких. Он смог наблюдать за рядом своих пациентов в течение нескольких лет. *B. influenzae* был выращен в культуре из мокроты одного из них в 1902 году, в ноябре 1903 года, в феврале 1904 года и в феврале 1905 года. В других случаях присутствие организма подтверждалось культурой практически непрерывно в течение месяцев и даже лет. Лорд, вместе со Скоттом и Найем, в недавно опубликованной статье (1919) проанализировал свои предыдущие результаты и показал относительно высокую частоту встречаемости *B. influenzae* в дыхательных путях внешне здоровых людей. Дэвис изучил 534 случая, что еще раз подтверждает распространенность этого микроорганизма в обществе.

B. influenzae был обнаружен в дыхательных путях при клинически чистом гриппе, в мокроте и легких при гриппозной пневмонии и в гнойной мокроте при всех степенях бронхита. Все это следует рассматривать как истинные инфекции, вызванные гриппозной палочкой, причем различные проявления различаются лишь в зависимости от сопротивляемости организма. Во время эпидемии осенью 1918 года пневмония была наиболее заметной особенностью. До этого в английских публикациях мы имеем сообщения о вспышках гнойного бронхита. Макдональд и его коллеги, обнаружив частое присутствие *B. influenzae*, считали это состояние одним из признаков вирулентной инфекции этим организмом. Хэммонд, Ролланд и Шор сообщили о подобных случаях, а Абрахамс и его коллеги рассматривали случаи гнойного бронхита как занимающие положение, без четкой границы, между случаями с явной бронхопневмонией, с одной стороны, и простым бронхиальным катаром, с другой. Х. Э. Робертсон подчеркнул серьезный характер гнойного бронхита, вызванного гриппом, а также почти эпидемический характер и довольно высокую смертность от вспышки этой болезни зимой и весной 1917-1918 годов. Перед кульминацией последних трех месяцев 1918 года также было множество небольших вспышек гриппа, о чем сообщали Ортикони и многие другие и что отмечал Джонстон в этой серии статей. Гринвуд в эпидемиологическом исследовании подчеркнул тот момент, который ранее был очевиден для Парсонса в отношении пандемии 1889-1892 годов, что массовому нападению предшествует ряд отдельных случаев. В этой стране зимой 1917-1918 годов и следующей весной было отмечено, что *B. influenzae* довольно часто обнаруживался в респираторных инфекциях в наших армейских лагерях (Сопер, Коул и МакКаллум и другие).

Хорошо известно, что когда разразилась фактическая эпидемия, было сравнительно мало бактериологов, знакомых с *B. influenzae*. Реальные трудности изоляции, более благоприятные среды, факты симбиоза, важность носителей, различные проявления инфекции и многие другие жизненно важные моменты, хотя и более или менее полно описанные в литературе, тем не менее были практически неизвестны. Это был мой собственный опыт и опыт многих других. Это необходимо серьезно учитывать при анализе многих отчетов о бактериологических находках на протяжении всего периода сильной волны и даже после нее.

Результаты других исследований во время недавней пандемии

Невозможно проанализировать все многочисленные отчеты о недавней эпидемии, которые появились. Многие из них можно не принимать во внимание, что касается обнаружения *V. influenzae*, по причинам, упомянутым выше. В качестве примера можно привести часто цитируемый отчет Литтла, Гарофало и Уильямса, которые даже не использовали гемоглобиновую среду. Не следует уделять особого внимания другим исследованиям, в которых большое количество случаев не позволило выделить необходимое время и среду для решения такой сложной проблемы. Фридлендер и его коллеги в своем отчете из Кэмп-Шермана не упомянули количество мокроты, мазков из горла или вскрытий, которые они исследовали бактериологически. Заболеваемость гриппом составила в общей сложности 10 979 случаев, 2001 из которых были легочным отеком или пневмонией, и 842 случая закончились летальным исходом. Они зарегистрировали одну культуру из мокроты с преобладанием пневмококка, которая дала две колонии *V. influenzae*, и эта бацилла была выращена из легочного экссудата при одном вскрытии. Их вывод о том, что «*V. influenzae* (Pfeiffer) не был доказан как возбудитель заболевания», безусловно, верный с точки зрения их результатов, но то, что «частота его обнаружения не превышала частоту его существования в нормальных условиях», вряд ли можно считать установленным фактом, если мы принимаем во внимание многие результаты, упомянутые выше, как указывающие на его присутствие в межэпидемический период, если только под нормальными условиями они не подразумевают практически полное отсутствие этого организма.

Распространенность *V. influenzae* в различных регионах страны может быть продемонстрирована следующими отчетами, выбранными из множества доступных. Киган из Первого военно-морского окружного госпиталя обнаружил *V. influenzae* 19 раз из 23 в культурах, выращенных из легких. В 6 случаях эти культуры были чистыми. Медалия сообщил из лагеря МакАртур следующее. Из 2279 образцов мокроты пациентов с подозрением на грипп 76,8% показали «*V. influenzae*» в мазках, а 445 образцов мокроты от пациентов с бронхопневмонией показали его в 54% случаев. В культуре он был обнаружен только в 10,6% последних случаев. Он считал мазки мокроты практической диагностической помощью. Кроме того, он дважды выделил *V. influenzae* из крови при жизни пациента, один раз вместе с пневмококком, а другой раз отдельно. Культуры, полученные при вскрытии, показали *V. influenzae* в 2 из 3 культур из мозга, 19 из 34 из сердца, 19 из 36 из селезенки, 54 из 65 из обоих легких, 50 из 62 из правой плевры и 47 из 62 из левой плевры. Процент положительных результатов колебался от 53 в селезенке до 83 в легких. Нузум и его коллеги обнаружили *V. influenzae* только в 4 из 100 случаев в бронхиальном секрете, но интересно отметить, что он вырастил его в практически чистой культуре из обоих легких одного случая при вскрытии. Синнотт и Кларк в Кэмп-Диксе обнаружили преобладание стрептококков и пневмококков, и, хотя они не предпринимали особых усилий для изучения *V. influenzae* или определения его частоты, они обнаружили его в большинстве случаев, когда его искали. Блантон и Айронс сообщили следующее из Кэмп-Кастера. Из культур носа и горла 357 человек, обследованных до начала эпидемии, *V. influenzae* был обнаружен в 5,1% случаев.; в 366 культурах из горла больных гриппом без физических признаков пневмонии тот же организм был выделен в 44 случаях, или 8%; в 740 случаях из мокроты больных гриппом с пневмонией, типированной на пневмококки, *V. influenzae* был выделен 38 раз, или 5%—8 раз отдельно, но здесь следует отметить, что последние выделения были предприняты только после того, как микроорганизм был заподозрен по морфологической картине мазков; из 280 вскрытий *V. influenzae* был выделен 8 раз из легких и 3 раза из крови сердца. Этот отчет охватывал период с момента начала эпидемии 5 октября (или, по данным Сопера, 30 сентября) до 22

октября, то есть в течение 22 дней. За это время было проведено 366 посевов из горла, 510 посевов крови, 740 типирований мокроты на пневмококки, 280 вскрытий с посевами из легких и крови сердца, что в общей сложности составило более 2000 первичных посевов. Технические трудности делали практически невозможным обработку такого количества материала и получение надежных результатов по распространенности *V. influenzae*.

Брем, Боллинг и Каспер в лагере Фремонт обнаружили *V. influenzae* в 259 из 537 выбранных случаев в мазках из носоглотки. Это также было отмечено в значительном числе других исследований. Опи и его коллеги обнаружили, что *V. influenzae* очень часто встречается в лагере Пайк. Спунер, Скотт и Хит выделили *V. influenzae* в лагере Девенс из мокроты 104 пациентов, из мазков из носоглотки в 11 из 18 попыток и из плевральной жидкости 8 раз из 45, дважды в чистом виде. Из 37 вскрытий они обнаружили *V. influenzae* в 23 и в чистой культуре по крайней мере в 1 доле легкого у 16. Из 82 культур крови при вскрытии *V. influenzae* был обнаружен дважды. Николс и Стиммель изучали пункции легких при жизни и вырастили *V. influenzae* из 7 из 10 попыток, 5 раз в чистой культуре. Стоун и Свифт в Форт-Райли обнаружили *V. influenzae* в 18,7% из 928 образцов мокроты и в 5,2% из 77 образцов мокроты от летальных случаев. Он выделил его из материала вскрытия: 21 раз из 51 легкого, один раз отдельно; два раза из 26 плевральных жидкостей; два раза из 30 сердечных кровей; 19 раз из пазух 40 и 9 раз из уха и сосцевидного отростка 17 случаев.

Лэмб и Брэннин в Кэмп-Коди исследовали 80 типичных случаев в начале эпидемии. Они обнаружили, что *V. influenzae* преобладала в 46% случаев, присутствуя вместе с пневмококками на 41% чашек Петри. Они также выделили грибок гриппа из значительного числа других случаев.

Воллштейн и Голдблум в детской больнице города Нью-Йорка обнаружили *V. influenzae* в 13 из 17 образцов мокроты у живых пациентов и в обоих легких всех 18 пациентов, прошедших вскрытие, а также в крови сердца одного пациента. Коц обнаружил его в половине из 30 случаев. Притчетт и Стилман выделили бациллу гриппа из 41 из 49 случаев гриппа, из 40 из 43 случаев гриппа с бронхопневмонией, из всех шести других случаев бронхопневмонии и из 11 из 20 случаев долевой пневмонии, что в общей сложности дало 98 положительных результатов из 118, или 82%. Кроме того, они обнаружили 25 положительных результатов из 54 выздоровевших и 74 из 177 нормальных мокрот. Волбах обнаружил этот организм в чистой культуре в одной или нескольких долях легких у 9 из 23 культивированных случаев. Это было продемонстрировано в 23 из 28 случаев либо с помощью культуры, либо в срезе.

Аналогичные результаты можно найти в отчетах из Великобритании. Мартин отметил значительное увеличение количества микроорганизмов по мере того, как мокрота становилась более гнойной. Хикс и Грей обнаружили *V. influenzae* при культивировании в 75% своих случаев. Они были обнаружены в прямых мазках только в 70% случаев. Готч и Уиттингем считали *M. catarrhalis* этиологическим фактором, поскольку он был обнаружен во всех 50 случаях. *V. influenzae* был выделен в 8% случаев, хотя бациллы, похожие на *V. influenzae*, были обнаружены в 62% мазков. Averill, Young и Griffiths исследовали мокроту из 41 случая и обнаружили *V. influenzae* в 32. Интересно, что Macdonald и Lyth определили инкубационный период как минимум в 41 час по собственному опыту и что из задних ноздрей одного из них был получен *V. influenzae*.

Schofield и Synn обнаружили *V. influenzae* в Коре. Kraus в Бразилии обнаружил его в мокроте у 62% своих пациентов с гриппом. Он также был обнаружен в органах 27 умерших, причем в пяти случаях в чистой культуре. Кроме того, он был обнаружен во Франции, Италии и практически во всех частях мира, где проводились исследования. Немецкая литература в настоящее время доступна только в отчете Британского комитета

медицинских исследований, который написан в более или менее популярном стиле с довольно сильной тенденцией к отрицанию важности *B. influenzae*. Однако Дитрих, Симмондс, Бергманн и другие довольно часто обнаруживали *B. influenzae*. Такие цитаты, как «Уленхут, ярый сторонник бактериологической ортодоксии, явно проявил признаки беспокойства» и «один эмпиема и один мазок из горла дали ожидаемый рост», показывают, почему этот обзор малополезен. Безусловно, необходимо «искать» *B. influenzae*, чтобы получить какие-либо значимые результаты.

Вторичные, вспомогательные или симбиотические бактерии имеют первостепенное значение при этих инфекциях. Некоторые авторы считают характерным для гриппозной палочки то, что за ней так часто следуют различные вторичные возбудители. Сахли рассматривал комплекс *B. influenzae*, пневмококков и стрептококков как истинную этиологическую причину гриппа. Абрахамс и его коллеги обсуждали симбиотический эффект *B. influenzae* в повышении вирулентности пневмококков, ранее присутствовавших в организме пациента, и многие другие исследователи подчеркивают эти симбиотические отношения.

Судя по различным опубликованным отчетам, пневмококки, по-видимому, являются наиболее распространенными из этих вторичных микроорганизмов, но не следует упускать из виду тот факт, что, особенно в Америке, типизация пневмококков привлекла непропорционально большое внимание к этой группе. Большое внимание уделяется гемолитическим стрептококкам (Эли и его коллеги, а также ряд других исследователей). *M. catarrhalis* (Gotch и Wittingham и несколько британских авторов), члены группы *B. mucosus capsulatus* (Nichols и Stimmel, Rucker и Wenner), *Staphylococcus aureus* (Patrick), различные плохо определенные стрептококки (Rosenow и несколько британских авторов), капсульные кокки, явно отличающиеся от пневмококков, *B. pestislike* и многие другие виды получили больше или меньше внимания, часто как явно признанные вторичные инфекции, но нередко и как имеющие первостепенное значение.

Однако *B. influenzae* является организмом, наиболее часто встречающимся в этой пандемии при тщательном поиске, и доказательства его снижения общей сопротивляемости бактериальной инвазии очень убедительны. Заслуживают внимания эксперименты Гедини и Феделли, показывающие влияние токсина на мышечный тонус, а также эксперименты Гедини и Бреччия, которые обнаружили аналогичное влияние на кровеносные сосуды.

Тот факт, что флора в разных регионах так сильно различается, вполне ожидаем, и многие исследователи подчеркивают важность этого. Бактерии в полости рта и горле легко передаются от человека к человеку, и в условиях тренировочных лагерей и нашей современной жизни развитие местной флоры не является чем-то удивительным. Все признают, что это имеет очень большое значение и часто является определяющим фактором в тяжести инфекции. Тем не менее, грипп в этой пандемии был почти одинаково тяжелым, независимо от вторичного организма.

В другом месте я обсуждал предположение о стимулирующем влиянии различных бактерий на рост и выработку токсинов *B. influenzae*. Хантун показал, что гемолитические стрептококки в культурах способствуют выработке токсинов. Однако важным моментом является то, что ни одна бактерия не продемонстрировала исключительного влияния на рост гриппозной палочки на питательных средах, и в экспериментах на животных по повышению инвазивной и патогенной силы этого организма то же самое, по-видимому, верно. В подавляющем большинстве случаев () инфекция гриппа быстро становится смешанной. Вторичные организмы, по крайней мере по количеству, иногда полностью доминируют в организме, чаще всего проникают в кровотоки и, по-видимому, часто играют важную роль во многих вторичных состояниях.

Хронические инфекции

B. influenzae часто обнаруживается в мокроте пациентов с хроническим бронхитом, туберкулезом легких и другими хроническими заболеваниями дыхательных путей. Боггс выделил эту бациллу из двух случаев бронхоэктазии, Ричардс и Гурд имели аналогичный случай, а Тедеско сообщил о нескольких. Литература полна упоминаний об обнаружении *B. influenzae* в случаях хронического бронхита. В качестве примеров можно привести случаи, описанные Лордом, Мэдисоном и Тедеско, упомянутые выше. Частые положительные результаты посева в случаях туберкулеза легких, о которых так часто упоминается в обзорах литературы, и значение этих результатов, как указывает Шеллер, важны с точки зрения широко обсуждаемого вопроса о влиянии гриппа на это заболевание. Эти типы хронической инфекции, вызываемой бациллой гриппа, должны получить более широкое признание, поскольку, судя по опыту прошлого, после последней эпидемии их число, несомненно, увеличится.

Инфекции плевры

Выделение *B. influenzae* из плевральной полости не является редкостью, как показано в приведенном выше обзоре. Особенно интересны результаты исследований МакКаллума, Коула и других ученых, проведенных весной 1918 года. В 1906 году Билл сообщил о случае эмпиемы с большим количеством зеленого гноя, в котором *B. influenzae* был обнаружен в чистой культуре.

Пазухи головы

Инфекция дополнительных пазух головы давно признана как сопутствующее явление при гриппе. Франкель обнаружил *B. influenzae* в 4 из 40 инфицированных пазух. Линденталь, который особенно интересовался вопросом спорадического гриппа, обнаружил бациллу в одной или нескольких пазухах головы у шести из восьми тщательно изученных случаев. Он считал, что *B. influenzae* остается в этих областях () в межэпидемический период и отсюда вызывает спорадические вспышки гриппа. Говард и Ингерсолл проанализировали литературу до 1898 года и выделили *B. influenzae* из одного из трех случаев острого заболевания антрального синуса. Однако они не обнаружили его в 12 хронических случаях. Клеменс полагал, что бацилла гриппа довольно часто присутствует в пазухах в тех случаях, когда она разрастается или ее трудно культивировать из секрета нижних дыхательных путей. Мошковский выделил ее в одном случае из гноя антрального отдела. Тедеско зафиксировал несколько положительных результатов, и многие другие описаны в литературе.

Два случая, описанные Lacy (1918), результаты, полученные Stone и Swift во время нынешней эпидемии, *B. influenzae* в 13 из 28 клиновидных и 6 из 12 решетчатых пазух, культивированных при вскрытии, результаты Spooner, Скоттом и Хит о *B. influenzae* в четырех лобных пазухах и восьми клиновидных, а также выделение Волбахом *B. influenzae* в культурах из пазух в некоторых случаях, когда культуры из легких были отрицательными, подчеркивают важность и частоту инфицирования этим организмом в этих полостях. Киган, который уделял особое внимание пункциям легких и вскрытиям, указал, что в культурах из горла вероятность того, что очаг гриппа часто находится не в глотке, а в какой-либо выемке носовой полости.

Х. Э. Робертсон весной 1918 года сообщил о заражении пазух в семи случаях трахеобронхита с очагами бронхопневмонии и росте *B. influenzae* из клиновидных, решетчатых или лобных пазух во всех этих случаях. Он также обнаружил этот организм в клиновидных пазухах шести пациентов, умерших от различных заболеваний, а также в двух случаях несчастных случаев со смертельным исходом в течение 24 часов. Автор подчеркнул важность этих результатов не только из-за вероятного токсического поглощения и общей угрозы распространения, но, в частности, потому, что такие лица, действуя в качестве носителей, могут стать очагами распространения эпидемий.

Глаза и уши

Инфекции глаз, вызванные гриппозной палочкой, довольно распространены. Этот вопрос подробно обсуждается Аксенфельдом (учебник «Бактериология глаза»). Giani и Picchi обнаружили его в глазах у 66% больных гриппом, у 90% больных эпидемическим конъюнктивитом и у 5,8% здоровых людей. Wynekoop (, 1903) сообщил, что обнаружил этот организм в случаях конъюнктивита в 1899 году. Гираль во время недавней эпидемии обнаружил постоянное присутствие грибка гриппа в секретах в случаях, которые, по-видимому, были конъюнктивитом Уика. Язвы роговицы были довольно распространенным явлением. Упоминается один такой случай, когда боль в глазах отсутствовала, но были общие симптомы гриппа. Иногда инфицируется и среднее ухо. Между отчетом Коссея в 1893 году и отчетом Стоуна и Свифта в 1918 году, которые обнаружили *B. influenzae* в среднем ухе и сосцевидном отростке в 8 из 17 случаев, в литературе было много упоминаний об этом осложнении, вызванном гриппозной палочкой. Однако данные свидетельствуют о том, что в среднем ухе, как и в плевральной полости, вторичные бактерии гораздо чаще являются важными.

Менингиты

Гриппозный менингит, по-видимому, является самостоятельным проявлением патогенного действия *B. influenzae*. Литература по этому вопросу слишком обширна, чтобы ее можно было рассмотреть в данном месте, но данные, по-видимому, указывают на более инвазивный и патогенный тип этого организма, если не на отдельный вид в этой группе.

Инвазия в кровоток

Клинические данные по гриппу иногда указывают на бактериемию в дополнение к тяжелой токсемии, которая является постоянной чертой этого заболевания. Одновременно с открытием *B. influenzae* Канон сообщил о нахождении бацилл схожей морфологии в мазках крови, но не смог их вырастить, и, по крайней мере, сомнительно, что он имел дело с гриппозной бациллой. Менье, вероятно, был первым, кто вырастил этот организм из крови. Он выделил его из 8 из 10 культур крови в случаях бронхопневмонии, развившейся после кори, и в одном другом случае бронхопневмонии. Очень полное обсуждение этого вопроса можно найти в книге Канона «Бактериология крови при инфекционных заболеваниях». Особый интерес представляют результаты Гедини, который тщательно изучил 28 пациентов с гриппом. *B. influenzae* был выращен из крови у 18 из них в разгар лихорадки, в то время как в 10 отрицательных случаях болезнь протекала в более легкой форме или кровь была взята только после снижения

температуры. Использовалось 20-30 кубических сантиметров крови, которая культивировалась в лецитиновом бульоне. Практически во всех случаях было взято несколько культур, и в ряде положительных случаев отрицательные результаты были получены как до, так и после пика лихорадки. Он также выделил бациллу из 8 из 14 пункций селезенки этих пациентов. Мэдисон (1910) сообщил о выделении этой бациллы из крови пациента с первичной бронхопневмонией, который выздоровел. Этот автор также использовал около 30 кубических сантиметров крови. Тёрсфилд в 1910 году также сообщил о двух случаях бактериемии *B. influenzae*, в которых микроорганизмы были выделены в пик температуры. Один пациент страдал гриппом, другой — флебитом, и оба выздоровели. Тедеско и несколько других исследователей обнаружили его в крови сердца во многих случаях, особенно при бронхопневмонии после кори.

Во время нынешней эпидемии положительные культуры этой бактерии из крови были довольно редкими. У Дж. С. Флеминга было 2 случая; 2 случая приводятся в отчете Комитета по гриппу Консультативного совета при D. G. M. S. (Петерс и Куксон); Медалиа обнаружил 2 случая при жизни и 19 из 34 при вскрытии; Ортикони, Барби и Леклерк — в 5 из 10 культур крови в одной серии и в 7 из 19 в другой; Стоун и Свифт — 2 при вскрытии; Маккикин в Австралии — гриппоподобные бациллы в 4 случаях; Блантон и Айронс — три раза в крови сердца, один из них чистый; Спунер, Скотт и Хит дважды в крови сердца при вскрытии, а Воллштейн и Голдблюм из крови сердца у одного ребенка. В большинстве этих случаев бацилла не была обнаружена в чистой культуре. Абрахамс и его коллеги обнаружили *B. influenzae* вместе с пневмококком и *M. catarrhalis* в крови сердца в одном случае. В нашей положительной культуре крови были обнаружены следы того же самого смешения.

Прежде чем делать радикальные выводы против проникновения *B. influenzae* в кровь, необходимо помнить, что количество использованной крови, как правило, составляло всего около 10 кубических сантиметров, а зачастую и гораздо меньше, что трудность наблюдения роста, если культура чистая, в значительной степени упускалась из виду, что использовались более благоприятные среды, чем кровяной агар, и что возможно ингибирующее действие инфлюэнцной крови, как предполагали Уиттингем и Симс, Риверс и другие, не было рассмотрено, и, кроме того, не было проявлено достаточной осторожности, чтобы получить кровь в наиболее благоприятный период заболевания. Можно напомнить, что эта проблема очень похожа на проблему обнаружения микроорганизмов в крови пациентов с бактериемией, вызванной *Streptococcus viridans*.

Однако все имеющиеся данные указывают на то, что проникновение в кровь при гриппозных инфекциях является очень кратковременным. Если это не так, то было бы удивительно, что из многих сотен посевов крови, взятых в ходе интенсивного исследования пациентов во время недавней пандемии, не было получено больше успешных посевов. Здесь представляют интерес общие инфекции с локализацией *B. influenzae* в различных частях тела, о которых сообщают Slawyk и другие. Являются ли штаммы, вызывающие менингит и, по-видимому, чаще проникающие в кровь, действительно различными представителями гемофильной группы или только формами с более высокой инвазивной способностью, по-моему, остается открытым вопросом.

Эндокардит

При эндокардите *B. influenzae*, вероятно, после стрептококков, является организмом, наиболее часто выделяемым из крови. Розенталь из крови сердца при вскрытии, Шлангенхауфер, Йеле в двух случаях, Хордер (1907) в шести случаях, который считал себя первым, кто выделил *B. influenzae* из крови, Тедеско в ряде случаев при вскрытии,

Спат, Ф. Дж. Смит, Саатхофф, Либман в четырех случаях, Саккепи, Макфедран, Манн, Рейнафорд и Уоррен в трех культурах от двух пациентов, а также ряд других свидетельствуют о его частоте.

Иногда *B. influenzae* обнаруживается в других органах тела. Адриан, Шультес, Базиль и Тедеско выделили этот микроорганизм из пораженного аппендикса. Несколько лет назад в наших лабораториях из гноя абсцесса аппендикса был выращен бацилл, считающийся *B. influenzae*. Райт обнаружил его при пиелонефрозе. Клинебергер обнаружил бациллы, похожие на грипп, в случаях цистита. Менко сообщил о бацилле при орхите, а Коэн обнаружил многочисленные бациллы, похожие на грипп, в выделениях при уретрите. Менье обнаружил его в чистой культуре в случае остеопериостита. Хюг, Безансон и Гриффон выделили его из инфицированных суставов, как и Паччони в случае общей инфекции. Вейль обнаружил его в гное около тазобедренного сустава через месяц после приступа гриппа. Этот краткий обзор служит иллюстрацией того, что бацилла гриппа, хотя и ограничивается, как правило, инфекциями дыхательных путей (), тем не менее способна инфицировать и другие части организма.

Иммунитет — фагоцитоз

Фагоцитоз *B. influenzae* очень часто отмечался при исследовании мазков мокроты. Кроме того, было замечено, что это явление чаще всего наблюдается, когда пациент находится на пути к выздоровлению (Pfeiffer, Martin и др.), и это может указывать на важную реакцию организма на этот микроорганизм. Однако в недавнем отчете Танниклифф не обнаружила повышения опсонического индекса выше нормы у своих пациентов, а Танниклифф и Дэвис столкнулись с трудностями при спонтанном фагоцитозе этой бациллы. Эта трудность в значительной степени отсутствовала в ее более позднем исследовании.

Агглютинация

Агглютинационные тесты использовались многими исследователями в попытках определить специфическую реакцию в сыворотке крови людей, страдающих гриппом. Как известно, такие реакции развиваются против вторично инфицирующих бактерий, поэтому нельзя делать однозначных выводов о том, что агглютинины в сыворотке крови пациентов против *B. influenzae* указывают на этиологическую значимость этого организма. Вагедес, используя разведение 1-50, обнаружил 8 положительных результатов среди 27 протестированных пациентов. Лорд считал этот тест наиболее непостоянным. Гедини получил полезные результаты, используя сыворотку в разведениях 1-20 до 1-30, и получил 17 положительных результатов из 28 случаев гриппа. Он обнаружил агглютинины через три-четыре дня после пика инфекции и отметил, что сыворотка стала практически нормальной через три-четыре недели. Фихтнер, хотя и получил агглютинацию с сыворотками пациентов с гриппом в высоких разведениях (1-100 и 1-750), обнаружил, что его контрольные образцы часто агглютинировались, и, следовательно, не сделал никаких выводов. Воллштейн (1906) провела серию тестов на агглютинацию, используя различные штаммы *B. influenzae*. Сыворотка пациентов показалась ей очень неудовлетворительной, но, иммунизирував кроликов этим организмом, она получила сыворотку с титрами до 1:400. Она не обнаружила никаких различий между различными исследованными штаммами. Несколько похожие результаты она получила в 1915 году, работая со штаммами из мозговых оболочек и дыхательных путей. Одайра провел довольно обширную серию тестов, используя

сыворотки кроликов, иммунизированных, и специальный метод приготовления бактериальных эмульсий. Ему удалось отличить *B. influenzae* как от *B. pertussis*, так и от так называемой палочки Коэна, вызывающей менингит. Однако бацилла собаки Фридбергера не могла быть дифференцирована от *B. influenzae* этим способом. А. Флеминг во время недавней эпидемии получил хорошие результаты с сыворотками 21 пациента. Он инкубировал при 50 °C в течение двух часов. Он также использовал сыворотки иммунизированных кроликов и получил выраженную агглютинацию против гомологичного штамма, но разные результаты с другими штаммами. Он отметил, что некоторые штаммы легко агглютинировали, а другие — нет. Эйр и Лоу отметили увеличение агглютининов в сыворотке людей, вакцинированных против бациллы гриппа. Куре и Герберт смогли различить два типа и, возможно, третий среди своих штаммов. Парк и его коллеги обнаружили множество типов с помощью агглютинации. Последние два исследователя обнаружили, что абсорбция агглютининов была полезной. Существует так много факторов, способных изменить чувствительность бактерий к агглютинации, как в хорошо известных экспериментах Нойфельда, что мы должны признать, что предстоит еще много работы, прежде чем мы сможем правильно интерпретировать результаты этих тестов на агглютинацию.

Связывание комплемента

Тесты на фиксацию комплемента были проведены Одайрой, но его результаты были гораздо менее удовлетворительными, чем те, которые он получил с помощью агглютинации. Рапапорт провел обширное исследование этого теста, используя сыворотки пациентов на различных стадиях выздоровления. Триста пятнадцать выздоравливающих показали 54,5% положительных результатов, в то время как 300 контрольных пациентов дали только 9,5% положительных результатов. Большинство положительных случаев наблюдалось у пациентов через три-пять дней после заболевания, но реакция обнаруживалась у выздоравливающих через 1–45 дней. Сыворотка крови пациентов с острой формой заболевания иногда давала отрицательные или слабо положительные реакции, но после хранения в течение нескольких дней и повторного тестирования эта же сыворотка часто давала сильно положительные результаты. Это представляется многообещающим направлением для исследований.

Анафилаксия

Гиперчувствительность была отмечена У. Ф. Робертсоном при хронических инфекциях, вызванных *B. influenzae*. В письме в Британский медицинский журнал () Воллакотт высказал предположение, что тяжесть недавней вспышки гриппа, возможно, связана с развитием состояния анафилаксии. По крайней мере, некоторые факты подтверждают эту точку зрения: тяжелой вспышке предшествовали эпидемии более легкой формы гриппа, и в это время, вероятно, широко распространялся гриппозный бацилл. Гринвуд, как упоминалось выше, отметил, что первичные случаи всегда предшествуют массовым заболеваниям. Конечно, термин «анафилаксия» используется для объяснения почти всего. Тем не менее, эта теория интересна. Кожные тесты, которые мы провели на гиперчувствительность, как я уже отмечал выше, дали отрицательный результат, но есть вероятность, что отсутствие реакции может указывать на более высокую резистентность или даже на наличие антитоксина, поскольку теперь бацилла может быть классифицирована как токсикогенная. Несколько исследователей (Латапи, Воллштейн)

произвели противогриппозные сыворотки, но они не нашли практического применения во время этой пандемии. Вакцинация обсуждается в других разделах этих исследований.

Эксперименты на человеке

Никогда в истории медицины не проводилось столько экспериментов на людях, как в попытках обнаружить этиологический фактор недавней пандемии гриппа. Дэвис обратил внимание на успешную инокуляцию человека чистыми культурами *B. influenzae*, которую он провел в 1906 году. В ходе нынешнего исследования по меньшей мере 200 мужчин вызвались участвовать в эксперименте, и результаты многих различных методов попыток передачи заболевания оказались неутешительными и неокончательными. Я не буду пытаться проанализировать имеющиеся в настоящее время отчеты, поскольку большая часть проделанной работы еще не опубликована. Важно то, что результаты не влияют на различные мнения относительно возбудителя пандемического гриппа, а также на обширные данные о передаче заболевания в естественных эпидемических условиях.

По моему мнению, выраженному выше, практически все население быстро заражается во время такой пандемии, как та, которую мы пережили. Устойчивые к заболеванию избежали заражения, и, по-видимому, очень трудно сломить эту устойчивость. Эксперимент на человеке, проведенный Петтенкофером на себе и своем помощнике с вибрионом холеры, является одним из примеров, но у нас есть множество других, демонстрирующих тот же феномен в большинстве наших заболеваний, имеющих установленное бактериальное происхождение. В случае дифтерии мы имеем объяснение в виде варьирующегося содержания антитоксинов в сыворотке, но на самом деле мы очень мало знаем о том, какие факторы на самом деле предотвращают или определяют инфицирование среди подверженных воздействию лиц в естественной истории большинства заболеваний. В этой связи стоит прочесть отчеты Леонарда Хилла и Грегора, а также редакционную статью в том же номере *British Medical Journal*. Мы не можем быть категоричными в отношении причин эпидемий. Само по себе присутствие бактерий или любого другого живого вируса не является достаточным объяснением этого явления, и одна из главных целей этой статьи — на основе собранных фактов показать, что, по словам Флекснера, «обвинение против гриппозной палочки не доказано».

Выводы

1. *B. influenzae* входит в группу гемофильных бактерий, и, вероятно, существуют штаммы этого организма, которые можно дифференцировать, что приведет к дальнейшему подразделению группы.

2. *B. influenzae*, как мы его понимаем сегодня, отличается своими морфологическими и окрашивающими характеристиками; потребностью в гемоглобине в той или иной форме для своего развития; проявлением симбиотических реакций с другими бактериями, которые стимулируют его рост; производством токсина и обычно низкой патогенностью для животных.

3. Наиболее благоприятными средами для его роста являются те, которые содержат кровь с измененным содержанием гемоглобина определенным образом: (1) путем нагревания, (2) добавлением различных химических веществ, (3) под действием других бактерий или их продуктов. Я обнаружил, что нагретый кровяной агар является наиболее эффективной и легко приготовляемой средой.

4. Поскольку *B. influenzae* очень трудно изолировать, необходимо быть очень осторожным при интерпретации результатов, если не было приложено максимальных усилий для подтверждения наличия этого организма.

5. На основании имеющихся данных *B. influenzae* следует считать бактериальным возбудителем эпидемического гриппа, и следует признать, что вторичные инфекции, следующие за первичным поражением этим организмом (), являются частыми и значимыми. Я считаю эту точку зрения логичной, если только не появятся гораздо более убедительные доказательства, чем те, которые мы имеем сегодня, указывающие на другой, более вероятный живой вирус как причину заболевания.

6. *B. influenzae* является частым этиологическим фактором при гнойном и хроническом бронхите, бронхопневмонии и других острых и хронических респираторных инфекциях, при менингите, эндокардите, синусите, конъюнктивите и других состояниях, а также при осложнениях многих других заболеваний.

7. Среди нашего населения есть много носителей этой бактерии, как среди внешне здоровых людей, так и среди тех, кто страдает хроническими инфекциями бронхов, пазух или других органов.

8. Проблема того, что составляет резистентность или восприимчивость к этой инфекции, так же далека от решения, как и в случае большинства других респираторных заболеваний, а попытки объяснить причины эпидемий оказались столь же тщетными, как и в случае менингита и многих других респираторных эпидемий.

9. Похоже, что иммунологическая реакция на эту инфекцию еще не обнаружена, но возможность ее антитоксического характера открывает интересное поле для исследований.

БИБЛИОГРАФИЯ

Абрахамс, Хэллоуз и Френч	Lancet., 1919; i, p. 1.
Абрахамс, Хэллоуз, Эйр и Френч	Lancet., 1917; ii, стр. 377.
Резюме зарубежной литературы по гриппу	Jour. A. M. A., 1918; lxxi, стр. 1573.
Адриан	Цитируется по Тедеско, см.
Аллен	Lancet., 1910; i, стр. 1263.
Аверилл, Янг и Гриффитс	Британский медицинский журнал, 1918; ii, стр. 111.
Эйвери	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2050.
Бабес	Deutsch. Med. Wochen., 1892; xviii, стр. 113.
Бэттен	Lancet., 1910; i, стр. 16.
Базиль	Баумгартен Jahresb., 1907; xxiii, стр. 284.
Билл	Журнал А. М. А., 1906; xlvi, стр. 1442.
Бернштейн и Лоэве	Журнал инфекционных заболеваний, 1919; xxiv, стр. 78.
Безансон и Гриффон	Цитируется по Шеллеру, см.
Бессон	Учебник, перевод Хатченса, 1913.
Блантон и Айронс	Jour. A. M. A., 1918; lxxi, стр. 1988.
Боге	Amer. Jour. Med. Sci., 1905; cxxx, стр. 902.
Брем, Боллинг и Каспер	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 2138.
Бренц и Фрай	Журнал женской медицины, 1908; xviii, стр. 73.
Браун и Оркатт	Журнал экспериментальной медицины, 1918; xxviii, стр. 659.
Брушеттини	Cent. f. Bakt. Abt. i., 1892; xi, стр. 412.
Брушеттини	Cent. f. Bakt. Abt. i., 1892; xii, стр. 34.
Брушеттини	Cent. f. Bakt. Abt. i., 1893; xiv, стр. 253.
Буживид	Cent. f. Bakt. Abt. i., 1893; xiii, стр. 554.
Канон	Die Bakteriologie des Blutes bei Infektionskrankheiten Йена, 1905.
Канон	Deutsch. Med. Wochen., 1892; xviii, стр. 28.
Кантани	Zeit. f. Hyg., 1896; xxiii, стр. 265.
Кантани	Cent. f. Bakt. Abt. i., 1897; xxii, стр. 601.
Кантани	Cent. f. Bakt. Abt. i., 1900; xxviii, стр. 743.
Кантани	Zeit. f. Hyg., 1901; xxxvi, стр. 29.
Кантани	Cent. f. Bakt. Abt. i., Orig., 1902; xxxii, стр. 692.
Кантани	Zeit. f. Hyg., 1903; xlii, стр. 505.
Капальди	Cent. f. Bakt. Abt. i., 1896; xx, стр. 800.
Клеменс	Munchen. Med. Wochen., 1900; c. 925.
Коэн	Анналы Института Пастера, 1909; xxiii, стр. 273.
Коэн и Фицджеральд	Cent. f. Bakt. Abt. i., Orig., 1910; lvi, стр. 464.
Кон	Arch. f. Gyn., 1907; lxxxii, стр. 695.
Коэн	Cent. f. Bakt. Abt. i., ref., 1906; xxxviii, стр. 23.
Коул и МакКаллум	Журнал А. М. А., 1918; lxx, стр. 1146.
Корнил и Шантемесс	Cent. f. Bakt. Abt., i., 1893; xiii, стр. 489.
Куре и Герберт	Доклад на заседании Американской ассоциации патологов и бактериологов, 1919.
Кутан	Журнал А. М. А., 1918; lxxi, стр. 1566.
Дэвис, Д. Дж.	Журнал инфекционных заболеваний, 1907; iv, стр. 73.
Дэвис, Д. Дж.	Arch. Int. Med., 1908; ii, стр. 124.
Дэвис, Д. Дж.	Журнал инфекционных заболеваний, 1910; vii, стр. 599.
Дэвис, Д. Дж.	Amer. Jour. Dis. Child., 1911; i, стр. 249.
Дэвис, Д. Дж.	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1915; lxiv, 1814.
Дэвис, Д. Дж.	Журнал инфекционных заболеваний, 1917; xxi, стр. 392.

Делиус и Колле	Zeit. f. Hyg., 1897; xxiv, стр. 327.
Девер, Болес и Кейс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 265.
Дик, Г. Ф.	Jour. A. M. A., 1918; lxx, стр. 1529.
Дик, Г. Х. и Мюррей	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1568.
Дюжаррик де ла Ривьер	Журнал медицинских исследований, 1918; xxxix, стр. 39, обзор.
Данн	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxi, стр. 2128.
Экер	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1482.
Эли, Ллойд, Хичкок и Никсон	Jour. A. M. A., 1919; lxxii, стр. 24.
Эйр	Журнал Path. and Bact., 1909; xiv, стр. 160.
Эйр и Лоу	Lancet., 1918; ii, стр. 484.
Ферри	Журнал патологии и бактериологии, 1915; xix, стр. 488.
Фихтнер	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1904; xxxv, стр. 374.
Фихтнер	Baumgarten's Jahresb., 1906; xxii, стр. 207.
Финклер	Cent. f. Bakt. Abt., i, 1896; xx, стр. 807.
Флеминг, А.	Lancet., 1919; i, стр. 138.
Флеминг, Дж. С.	Журнал A. M. A., 1918; lxxi, стр. 2137.
Френкель	Цитируется Говардом, см.
Фридбергер	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1903; xxxiii, стр. 401.
Фридлендер, Маккорд, Слейден и Уилер	Журнал A. M. A., 1918; lxxi, стр. 1652.
Гедини и Бречча	Cent. f. Bakt. Abt., i, Ref., 1911; lvii, стр. 567.
Гедини и Феделли	Cent. f. Bakt. Abt., i, Ref., 1910; xlvii, стр. 358.
Гедини	Баумгартен, Jahresb., 1906; xxii, стр. 207.
Гедини	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1907; xliii, стр. 407.
Гон и Прейсс	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1902; xxxii, стр. 90.
Гон и Прейсс	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1904; xxxv, стр. 531.
Джани и Пикки	Cent. f. Bakt. Abt., i, Ref., 1906; xxxvii, p. 239.
Джоэлли	Cent. f. Bakt. Abt., i, 1898; xxii, стр. 853.
Гудпастер	Журнал A. M. A., 1919; lxxii, стр. 724.
Готч и Уиттингем	British Med. Jour., 1918; ii, стр. 82.
Грассбергер	Zeit. f. Hyg., 1897; xxv, стр. 453.
Грассбергер	Cent. f. Bakt. Abt., i, 1898; xxiii, стр. 353.
Гринвуд	British Med. Jour., 1918; ii, стр. 563.
Грегор	Британский медицинский журнал, 1919; i, стр. 242.
Гираль	Reviewed Jour. A. M. A., 1919; lxxii, стр. 80.
Гизетти	Обзор журнала A. M. A., 1919; lxxii, стр. 1111.
Хаммонд, Роуланд и Шор	Lancet., 1917; ii, стр. 41.
Харрис	Lancet., 1918; ii, стр. 877.
Хейровский	Wien, Klin. Woch., 1904; xvii, стр. 644.
Хикс и Грей	Lancet., 1919; i, стр. 419.
Хилл, Леонард	British Med. Jour., 1919; i, стр. 238.
Холман	Журнал инфекционных заболеваний, 1914; xv, стр. 293.
Холман	Журнал медицинских исследований, 1916; xxxv, стр. 151.
Хордер	Lancet., 1918; ii, стр. 871.
Хордер	36-й годовой отчет Совета местного самоуправления, 1906; стр. 279.
Ховард и Ингерсолл	Amer. Jour. Med. Sci., 1898; cxv, стр. 520.
Хантун	Отчет на заседании Американской ассоциации патологов и бактериологов, 1919.
Херли	Письмо. Boston Med. Surg. Jour., 1918; clxxix, стр. 691.
Хюг	Цитируется Шеллером, см.
Консультативный совет по гриппу при D. G. M. S.	British Med. Jour., 1918; ii, стр. 509.
Якобсон	C. r. Soc. Biol., 1901; xix, стр. 553.

Йеле	Цитируется по Мэдисону, см.
Йохман	Cent. f. Bakt. Abt. i, Ref., 1906; xxxviii, стр. 661, и цитируется Шеллером, см.
Джордан	Журнал А. М. А., 1919; lxxii, стр. 1542.
Киган	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1051.
Китон и Кушман	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1962.
Кинселла	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 717.
Китасато	Deutsch. Med. Wochen., 1892; xviii, стр. 28.
Кляйн	British Med. Jour., 1892; стр. 170.
Клинебергер	Цитируется по Scheller, q. v.
Кох	Цитируется Дэвисом, 1915; см. там же.
Коссель	Цитируется Ричи, см.
Котц	Журнал лабораторной клинической медицины, 1919; iv, стр. 424.
Краге	Baumgarten's Jahresb., 1910; xxvi, стр. 1063.
Краус	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 292. Медицинские новости.
Крец	Cent. f. Bakt. Abt., i, 1898; xxiii, стр. 24.
Крумбхар	Lancet., 1918; ii, стр. 123.
Лэйси	Журнал лабораторной и клинической медицины, 1918; iv, стр. 55.
Лэмб и Брэннин	Журнал А. М. А., 1919; lxxii, стр. 1056.
Латапи	С. г. Soc. Biol., 1904; lv, стр. 1272.
Латапи	Журнал медицинских исследований, 1918; xxxix, обзор.
Левинталь	Zeit. f. Hyg., 1918; lxxxvi, стр. 1.
Либман	Trans. Assoc. Amer. Phys., 1912; xxvii, стр. 157.
Линденталь	Wien. Klin. Wochen., 1897; x, стр. 353.
Литтл, Гарофало и Уильямс	Lancet., 1912; ii, стр. 34.
Лонго	Baumgarten's Jahresb., 1908; xxiv, стр. 660.
Лорд	Boston Med. and Surg. Jour., 1902; cxlvii, стр. 662.
Лорд	Boston Med. and Surg. Jour., 1905; clii, стр. 537 и 574.
Лорд	Журнал медицинских исследований, 1908; xix, стр. 295.
Лорд, Скотт и Най	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 188.
Луерсен	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1904; xxv, стр. 434.
МакКаллум	Monog. of Rockefeller Instit. for Med. Res., 1919; No. 10.
Макдональд и Лит	Британский медицинский журнал, 1918; ii, стр. 488.
Макдональд, Ричи, Фокс и Уайт	Британский медицинский журнал, 1918; ii, стр. 481.
Мэдисон	Американский журнал медицинских наук, 1910; cxxxix, стр. 527.
Мэдисон	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1910; lv, стр. 477.
Манн, Рейнафорд и Уоррен	Медицинский хирургический отчет больницы Рузвельта, 1915.
Мартин, К. Дж.	British Med. Jour., 1918; ii, стр. 281.
Мэтьюз	Ланцет, 1918; ii, стр. 104.
Медалиа	Бостонский медицинский и хирургический журнал, 1919; clxxx, стр. 323.
Менко	Цитируется Шеллером.
Меньшиков	Cent. f. Bakt. Abt., i, Ref., 1906; xxxvii, стр. 490.
Менье	Cent. f. Bakt. Abt., i, 1897; xxi, p. 689.
Менье	La Sam. Med., 1898. Цит. по: Lord and Scheller, q. v.
Минакер и Ирвин	Журнал А. М. А., 1919; lxxii, стр. 847.
Микс	New York Med. Jour., 1918; cviii, стр. 709.
Мун	Цитируется Дэвисом, 1915; см.
Мошковский	Cent. f. Bakt. Abt., i, Ref., 1902; xxxii, стр. 272.
Манро	British Med. Jour., 1919; i, стр. 338.
Мьюир и Уилсон	Британский медицинский журнал, 1919; i, стр. 3.
МакМикин	Reviewed Jour. A. M. A., 1919; lxxii.

Макфедран	Канадский медицинский журнал, 1913; iii, стр. 548
Настюков	Cent. f. Bakt. Abt., i, 1895; xvii, стр. 492.
Николс и Стиммель	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 174.
Норрис и Паппенхаймер	Журнал экспериментальной медицины, 1905; vii, стр. 450.
Нузум, Пилот, Стангл и Бонар	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1562.
Одайра	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1911; lxi, p. 289.
Оертель	Канадский журнал медицины и хирургии, 1919; ix, стр. 339.
Опи, Фриман, Блейк, Смолл и Риверс	Журнал А. М. А., 1919; lxxii, стр. 108 и 556.
Ортикони и Барби	Обзор Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 228.
Ортикони, Барби и Леклерк	New York Med. Jour., 1918; cviii, стр. 730.
Пальтауф	Wien. Klin. Wochen., 1899; xii, стр. 576.
Параньюс	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1909; l, стр. 607.
Парк	Сообщение на заседании Американской ассоциации патологов и бактериологов, 1919.
Паркер	Журнал А. М. А., 1919; lxxii, стр. 476.
Патрик	Lancet., 1919; i, стр. 137.
Пфайффер	Deutsch. Med. Wochen., 1892; xviii, стр. 28.
Пфайффер	Zeit. f. Hyg., 1893; xiii, стр. 357.
Пфайффер и Бек	Deutsch. Med. Wochen., 1893; xviii, стр. 465.
Пнелихе	Berl. Klin. Wochen., 1894; xxxi, стр. 534.
Поляк	Wien. Klin. Wochen., 1908; xxi, стр. 973.
Притчетт и Сгилман	Журнал экспериментальной медицины, 1919; xxix, стр. 259.
Рапапорт	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 633.
Ричардс и Гурд	Montreal Med. Jour., 1907; xxxv, стр. 541.
Рихтер	Cent. f. Bakt. Abt., i, 1894; xxxi, стр. 832.
Ричи	Журнал патологии и бактериологии, 1911; xiv, стр. 615.
Риверс	Бюллетень больницы Джона Хопкинса, 1919; xxx, стр. 129.
Робертсон, Х. Э.	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxx, стр. 1533.
Робертсон, В. Ф.	Британский медицинский журнал, 1918; ii, стр. 680.
Розенов	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 1604.
Розенталь	These. Paris., 1900.
Ракер и Веннер	New York Med. Jour., 1918; cviii, стр. 1066.
Саатхофф	Мюнх. Мед. Вокен., 1907; стр. 2220.
Саккепи	Paris Med., 1913; xxxv, стр. 208.
Сахли	Reviewed Jour. A. M. A., 1919; lxxii, стр. 686 и 111.
Шеллер	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1909; l, стр. 503.
Шеллер	Колле и Вассерман, 1912; v, стр. 1257.
Шлагенхауфер	Цитируется Шеллером, см.
Скофилд и Синн	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 981.
Шульте	Цитируется по Шеллеру, см.
Слатинеану	C. r. Soc. Biol., 1901; xxix, стр. 850.
Слатинеану	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1906; xli, стр. 185.
Славик	Zeit. f. Hyg., 1899; xxxii, стр. 443.
Смит, Ф. Дж.	Lancet., 1908; i, стр. 1201.
Смит, В. Х.	Журнал Бостонского общества медицинских наук, 1899; iii, стр. 274.
Смит, Теобальд	Журнал медицинских исследований, 1913; xxix, стр. 291.
Сопер	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1899.
Сопер	Журнал лабораторной клинической медицины, 1918; iii, стр. 560-567.
Спат	Berl. Klin. Wochen., 1907; xlv, стр. 1173.
Спунер, Скотт и Хит	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 155.
Стоун и Свиф	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 487.

Страузе и Блох	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1568.
Суссвайн	Wien. Klin. Wochen., 1901; xiv, стр. 1149.
Синнотт и Кларк	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1816.
Тедеско	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1907; xliii, стр. 322, 432, 548.
Талхаймер	Бык. Больница Джона Хопкинса, 1911; xxii, стр. 293.
Талхаймер	Cent. f. Bakt. Abt., i, Orig., 1914; lxxiv, стр. 189.
Терсфилд	Quart. Jour. Med., 1910; iv, стр. 7.
Танниклиф	Журнал А. М. А., 1918; lxxi, стр. 1733.
Танниклифф и Дэвис	Журнал инфекционных заболеваний, 1907; iv, стр. 66.
Вагеде	Baumgarten's Jahresb., 1903; xix, стр. 244.
Вогес	Berl. Klin. Wochen., 1894; xxxi, стр. 868.
Вайль	Cent. f. Bakt. Abt., i, Ref., 1910; xlvii, стр. 359.
Уиттингем и Симс	Lancet., 1918; ii, стр. 865.
Вольбах	Bull. Johns Hopkins Hosp., 1919; xxx, стр. 104.
Воллштейн	Журнал экспериментальной медицины, 1906; viii, стр. 681.
Вольштейн	Журнал экспериментальной медицины, 1911; xiv, стр. 73.
Воллштейн	Журнал экспериментальной медицины, 1915; xxii, стр. 445.
Вольштейн и Голдблюм	Amer. Jour. Dis. Child., 1919; xvii, стр. 165.
Вуллакотт	British Med. Jour., 1918; ii, стр. 530.
Райт, Дж. Х.	Boston Med. Surg. Jour., 1905; clii, стр. 496.
Вайнекоп	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1903; xl, стр. 574.

ПАТОЛОГИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА

ОСКАР КЛОТЦ, доктор медицины, С. М.

Обсуждение, которое будет вестись в этом отчете, будет ограничено опытом борьбы с эпидемическим гриппом, с которым столкнулись в военном госпитале в Питтсбурге. Мы в основном сосредоточимся на наблюдениях, которые были сделаны под нашим непосредственным наблюдением, и, поскольку это исследование продолжалось в течение эпидемии, охватившей этот район, интенсивное изучение было ограничено периодом времени около пяти недель. За этот период было собрано много материала, на анализ которого у нас ушло значительное время. Мы сочли более целесообразным ограничить наше обсуждение этим материалом, поскольку он иллюстрирует патологические поражения, возникшие в острой стадии заболевания. Мы не стали обсуждать последствия или хронические поражения, которые нередко возникают после острой эпидемии, и не рассматриваем поражения, возникающие в случаях спорадического гриппа, которые всегда присутствуют в нашей жизни. Как хорошо показано в литературе, вероятно, нет другой болезни, которая имела бы столько поздних осложнений и последствий, как грипп. Исследования многообразных поражений были подробно описаны в многочисленных статьях в перерывах между эпидемиями. Обширная библиография по гриппу приведена в конце обширного отчета Лейхтенштерна (1905). Имеется гораздо меньше точной информации о фактических поражениях, присутствующих во время острого заболевания в эпидемической или пандемической форме, чем о многочисленных клинических осложнениях в различных системах и органах. Фактически, наши знания о патологии гриппа в большей степени относятся к сопутствующим поражениям, таким как поздние явления в бронхах, пазухах головы, абсцессы, менингит и другие состояния, которые следует рассматривать скорее как осложнения, чем как части заболевания. Существует относительно мало тщательных патологических анализов поражений гриппа, обнаруживаемых при острой эпидемической болезни.

Уже появилась достаточно обширная литература по эпидемическому гриппу из многих стран и регионов, по которым прошла нынешняя пандемия (1918 г.). Эти отчеты различных авторов представлены с разных точек зрения, некоторые исследователи впечатлены определенными особенностями, которые они особо выделяют в своих отчетах. Таким образом, до настоящего времени наблюдается явная несогласованность мнений, высказываемых по различным аспектам данной темы. Характер патологии прошлой эпидемии породил множество мнений, а также догматических утверждений, которые отличаются друг от друга. Нам кажется, что эта кажущаяся путаница возникает отчасти из-за несколько разных характеристик заболевания, которое проявилось в разных центрах. Мы слышим неоднократные утверждения о том, что типы, обнаруженные в разных военных лагерях и городских сообществах, были совершенно не похожи на типы, обнаруженные в других регионах. Очевидно, что такие различия в клиническом течении действительно существовали и что эпидемия, хотя и имела общую основу, на которой строился процесс заболевания, отличалась тем, что можно было бы считать симбиотическими осложнениями на ранних и острых стадиях. Различия в характере результатов исследований в различных сообществах, вероятно, также

заклучались в том, что бактериальная флора, связанная с возбудителем гриппа, была совершенно различной в разных регионах. Мы упоминаем об этом здесь, чтобы можно было в полной мере оценить различия в патологических характеристиках заболевания, наблюдаемые в том или ином регионе. Мы, конечно, понимаем, что если сопутствующая бактериальная флора, связанная с основной причиной гриппа, различается в разных регионах, то и реакции организма будут различаться в определенной степени. Мы все лучше знакомимся с различными типами бактерий и возникающими в результате воспалительными реакциями, которые часто бывают уникальными или, по крайней мере, особенными, и нередко характер воспалительного процесса указывает на тип вовлеченных бактерий. Конечно, этот аргумент не следует доводить до крайности, поскольку мы хорошо знаем, что одни и те же микроорганизмы в разных условиях могут вызывать совершенно разные типы воспалительных реакций.

Поскольку наши наблюдения ограничиваются определенной группой случаев, а их изучение проводилось в течение пяти недель острой стадии эпидемии, эти результаты не следует сравнивать со статистическими данными по гриппу, поскольку они будут собраны за период, начинающийся с начала эпидемии и заканчивающийся последними следами, остающимися после нескольких месяцев или, возможно, лет. Наши наблюдения следует рассматривать только в свете событий, происходящих в разгар эпидемической волны. Поскольку грипп проявляется во время эпидемии в различных формах, мы снова ограничимся в основном отчетом о наших исследованиях тех случаев, которые имеют респираторные поражения. Наши острые наблюдения были сделаны на тканях тех, кто умер от этой болезни. Полностью изучить ткани тех, у кого были менее серьезные поражения и кто выздоровел, невозможно или почти невозможно. Следовательно, если мы разделим случаи гриппа на (1) без легочных поражений и (2) с легочными поражениями, мы должны заявить, что все наши случаи, поступившие на вскрытие, относятся ко второй группе. Правда, один из пациентов с поражениями легких умер не от них, а от септицемии, возникшей в среднем ухе. У него были явные поражения легких. Другими словами, наш материал вскрытий представляет эпидемический грипп, при котором легкие были явно вовлечены в воспалительный процесс. Во всех случаях, кроме одного, причиной смерти были поражения легких.

Без сомнения, если бы представилась возможность проследить за развитием крупной эпидемии в течение нескольких месяцев, в течение которых появлялись бы поздние осложнения в различных частях тела, наш анализ дал бы иную картину, и легочный фактор в качестве причины летального исхода не был бы столь заметным.

О первой группе, то есть о случаях эпидемического гриппа без легочных поражений, мы можем сказать очень мало, поскольку патологическое исследование этих случаев невозможно или почти невозможно в разгар болезни.

По-видимому, такие случаи не заканчиваются летальным исходом в этот период. Я готов признать, что люди без поражения легких могут умирать, но я сомневаюсь, что их смерть была результатом гриппозных поражений, будь то в носу, глотке, гортани или трахее, или в кишечнике, а скорее что летальный исход наступил позднее в ходе этого сложного заболевания, когда отдаленные жизненно важные органы были затронуты или вышли из строя в результате токсемии или вторичного бактериального заражения. Мы должны четко отличать эти случаи от явных случаев эпидемического гриппа, рассматривая новые обстоятельства как осложнения, не связанные с первоначальным заболеванием (). Таков, например, упомянутый нами случай, когда после среднего отита

развилась смертельная стрептококковая бактериемия. По нашему опыту, у нас не было смертельных случаев острого эпидемического заболевания, при котором не было поражения легких.

В случаях эпидемических заболеваний, подобных тому, который мы только что пережили, когда эпидемическая волна прошла за четыре-пять недель, всегда остается многое, о чем можно сожалеть, что не было сделано. Мы постарались, насколько это было возможно, собрать всю доступную на тот момент информацию при сборе материалов и отложить ту работу, которую можно было выполнить позднее. Материалы были собраны из различных источников в труп, и более скоропортящиеся вещества были проанализированы немедленно. В период эпидемии было проведено 32 вскрытия, и каждое из них было использовано по максимуму для тщательного изучения поражений.

Материалы

За период нашей работы в больницу было госпитализировано 639 пациентов с клиническими симптомами гриппа. Типы заболевания варьировались от очень легких до крайне тяжелых. Большинство случаев относились к типу «трехдневной лихорадки». Клинически у 81 пациента развилась пневмония, из них 35 умерли. Конечно, невозможно сказать, сколько еще людей имели поражение легких, которое не могло быть распознано клинически. Фактически, в некоторых случаях, которые были подвергнуты вскрытию, поражение легких было распознано только при исследовании легких вне организма. Врачи открыто признавали, что физические признаки были довольно необычными и не похожими на обычные формы пневмонии. Фактически, за исключением того факта, что мы жили в условиях эпидемии респираторных инфекций, ничто не давало повода клиницистам подозревать, что во многих из этих случаев имело место поражение легких. Очевидно, что когда появлялись признаки различных типов пневмонии, клиницисты не пропускали возможность правильно интерпретировать поражение легких. Как мы обсудим позже, это явление, добавляющееся к состоянию легких, которое с патологической точки зрения должно быть признано пневмонией (воспалением) и которое настолько решительно отличается от того, что мы знаем как крупозную или долевую пневмонию, а также обычную бронхопневмонию, что было бы неправильно включать их в эту категорию, хотя распределение поражения может иметь долевой, бронхиальный или долевой характер.

ТАБЛИЦА I

Дата 1918		Поступившие пациенты	Выписанные пациенты	Случаи в больнице	Смертность
октябрь	5	65	0	65	0
"	6	23	0	88	0
"	7	61	0	149	0
"	8	77	0	225	1
"	9	42	1	266	0
"	10	35	1	300	0
"	11	9	0	307	2
"	12	2	16	290	3
"	13	10	0	298	2
"	14	1	18	278	3
"	15	4	13	266	3
"	16	9	23	248	4
"	17	10	19	235	4
"	18	16	34	217	0

"	19	38	29	225	1
"	20	27	0	252	0
"	21	37	43	245	1
"	22	33	7	270	0
"	23	14	20	263	2
"	24	20	17	266	0
"	25	27	21	272	0
"	26	10	29	250	0
"	27	18	3	265	1
"	28	10	31	243	3
"	29	6	16	231	0
"	30	11	27	215	1
"	31	2	15	202	2
ноябрь	1	2	18	185	0
"	2	4	18	170	1
"	3	5	1	174	0
"	4	2	19	156	1
"	5	5	0	161	0
"	6	4	16	149	0
Прием.		639			35

Лица, поступившие в эту больницу, были доставлены из двух военных лагерей при Университете Питтсбурга и Технологическом институте Карнеги. Все они были зачислены в армию по программе « » и были в возрасте от 18 до 30 лет. Это были энергичные люди, прошедшие медицинское обследование для поступления на военную службу. Эпидемия появилась в этих лагерях 2 октября и быстро распространилась: 2 октября было зарегистрировано два случая заболевания, 3 октября — четыре, 4 октября — восемь, а 5 октября — уже 65. 11 октября в больнице находилось 307 пациентов.

Из них 35 умерли, день смерти указан в следующей таблице.

ТАБЛИЦА II

ДЕНЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ, В КОТОРЫЙ НАСТУПИЛА СМЕРТЬ	КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ
Третий	1
Четвертый	3
Пятый	4
Шестой	4
Седьмой	4
Восьмой	5
Девятый	3
Десятый	4
Одиннадцатый	3
Тринадцатый	1
Четырнадцатый	1
Двадцатый	1
Двадцать третий	1

Время, указанное в приведенной выше таблице, не имеет отношения к продолжительности заболевания пневмонией, а относится к периоду заболевания с момента начала гриппа. Продолжительность пневмонии указана в другой таблице.

Из 35 летальных случаев 32 были подвергнуты вскрытию. Для проведения этой работы были созданы все необходимые условия, поскольку больница была хорошо оснащена современной патологоанатомической комнатой и необходимым оборудованием. Записи о вскрытиях были сделаны немедленно и в полном объеме, а материалы для последующего изучения были собраны в различных типах консервирующих растворов. Части ткани были взяты из всех органов для микроскопического исследования, а жидкости из грудной клетки, легких, бронхов и сердца были взяты для бактериологических исследований и некоторых химических анализов.

В дополнение к вышеуказанным материалам у нас также была возможность проанализировать и изучить результаты 18 вскрытий, проведенных доктором Дж. В. Макминсом (). Эти случаи были очень похожи на нашу серию, поскольку речь шла о случаях эпидемического гриппа среди солдат, которые лечились в больнице Св. Франциска. Процессы заболевания были довольно схожими в обеих сериях, и анализы, проведенные доктором Макминсом, сопоставимы с нашими и служат средством проверки результатов, полученных в другом учреждении. Схожесть поражений легких и других органов указывает на то, что то, о чем сообщается в данной статье, является показателем характера поражений эпидемического гриппа, как он протекал в округе Питтсбург. В нескольких случаях вскрытия, проведенные доктором Эдвардом Макминсом (), выявили более запущенные легочные поражения с абсцессами и гангреней, чем те, которые были отмечены в случаях, вскрытых в военном госпитале. Однако процесс в двух сериях вскрытий был идентичным.

Общие внешние признаки

Внутренние характеристики тел, вскрытых нами, не были постоянными. Некоторые признаки встречались чаще, чем другие. Среди них наше внимание больше всего привлек синюшность лица, головы, шеи и плеч, а в нескольких случаях — верхних конечностей. Эта синюшность наблюдалась более чем в половине случаев и почти всегда ограничивалась верхней частью тела. Лицо, уши и шея всегда были затронуты в большей степени, чем другие части тела. Этот цианоз не имел отношения к времени, прошедшему после смерти, когда тело было осмотрено, поскольку мы обнаружили, что, если он присутствовал при жизни, он сохранял свой заметный вид в течение длительного времени после смерти.

Цианоз отличался от яркого оттенка или покраснения, которые иногда наблюдаются при обычной пневмонии, поскольку в этих случаях цвет был темно-пурпурным или, скорее, пурпурно-синим. Наиболее интенсивный цвет наблюдался на губах и ушах. Цианоз не сопровождался какими-либо признаками отека. Капилляры тканей были заполнены кровью очень темного цвета. Цианоз также наблюдался на кончиках пальцев около ногтей. Он был более выражен на верхних конечностях, чем на нижних. Кожа тела редко проявляла цианоз, эти ткани были довольно бледными или иногда имели слегка желтоватый оттенок. В одном случае цианоз головы и шеи сопровождался легкой пурпурной сыпью на верхней части груди. Эта сыпь была петехиального типа, с небольшим кровоизлиянием в ткани. Однако поражение не было пятнисто-пурпурным, которое наблюдалось другими исследователями во время этой и прошлых эпидемий (Коул). Это единственный случай, когда мы имели доказательства поверхностных кровоизлияний в кожу.

ТАБЛИЦА III

ЦИАНОЗ		БЕЗ ЦИАНОЗА
№	СТЕПЕНЬ	РАСПРОСТРАНЕНИЕ

741	+	Грудь и верхние конечности	747
743	++	Лицо, шея и уши	748
744	+++	Голова и шея (верхняя часть груди и бедер пятнистая и пурпурная)	749
745	++	Голова, шея и верхние конечности	751
746	++	Уши, шея и плечи	752
750	++	Лицо, уши и шея	764
756	++	Шея, челюсть, плечи и верхние конечности	765
757	+	Лицо, шея, плечи, руки и грудь	778
758	+++	Лицо, уши, шея и верхняя часть груди	782
761	+	Лицо, уши, шея и верхняя часть груди	784
762	+	Уши, шея и грудь	786
763	+	Голова и шея	793
767	+	Лицо, уши и шея	
773	++	Шея, уши и щеки, умеренно распространяется на верхнюю часть груди. Кровоизлияние в конъюнктиву	
781	++	Глаза, губы, уши и шея	
783	++	Лицо, губы, шея и пальцы	
787	+++	Уши, шея и плечи	
791	++	Уши, шея и верхняя часть груди	
792	++	Уши и затылок	
19		+ Пятнистые или слабые 6	12 или
или		++ Умеренные 10	38,6 %
61,4%		+++ Хорошо выраженный 3	
770		Мелкая петехиальная сыпь на верхней части груди.	

Иногда мы сталкивались с небольшими кровоизлияниями, расположенными в верхних слоях подкожной клетчатки. Эти поражения были небольшими и не были видны с внешней поверхности. Тем не менее, некоторые из них, по-видимому, возникли при прямом контакте с глубоким слоем кожи и окружали участки глубоких кожных придатков. При изучении наших случаев на момент вскрытия не было оснований уделять особое внимание возникновению этих кровоизлияний. Впоследствии, после того как мы узнали о необычной частоте появления фурункулов и глубоких пустул как последствий гриппа, нам пришло в голову, что эти мелкие поражения могут иметь отношение к локализации инфекции в кожных тканях. Конечно, мы должны понимать, что другие факторы конституционального характера, вероятно, делают человека более восприимчивым к инвазии стафилококка и что такие факторы имеют огромное значение для того, чтобы этот организм смог закрепиться. Интересным вопросом для дальнейшего исследования является то, имеет ли снижение толерантности к сахару с гипергликемией, которое наблюдается на поздних стадиях гриппа, отношение к повышенной восприимчивости, как это, по-видимому, имеет место при сахарном диабете. Другие конституциональные состояния, несомненно, также влияют на повышенную восприимчивость пациента к инфекции. В другом месте (д-р Холман) показано, что содержание естественного комплемента значительно снижается в период пика гриппа. При наличии таких факторов и доступных инфекционных микроорганизмов возможно, что мелкие глубокие кровоизлияния в коже связаны с непосредственной локализацией инфекции.

В двух случаях наблюдались небольшие кровоизлияния в ткани конъюнктивы. В каждом случае они были односторонними и занимали ткани, прилегающие к внутреннему углу глаза. В одном случае наблюдалась выраженная желтуха с пожелтением склеры и кожи. В этом случае желтуха была связана с дегенеративными изменениями в печени, при этом не было обнаружено никаких заметных препятствий в желчных протоках. Желтуха развивалась довольно остро и без каких-либо особых

клинических проявлений. Во время эпидемии 1890 года желтуха наблюдалась в значительном числе случаев (Medical Record, 1890, xxxvii, 473). Коул сделал аналогичные наблюдения во время эпидемии гриппа среди канадских солдат. Отек кожи не наблюдался ни в одном из наших случаев. Этот момент заслуживает внимания, поскольку некоторые авторы были впечатлены серьезным повреждением почек и последующей неработоспособностью этих органов. Хотя, как мы укажем позже, ткани почек в этих случаях демонстрировали явное токсическое дегенеративное изменение, не было никаких признаков серьезного повреждения клубочков. Как отмечается в отчете доктора Зедика, выделение с мочой значительно варьируется в зависимости от интенсивности заболевания. Редко встречается нарушение функции почек в степени, которая серьезно отражается на общем состоянии организма. По крайней мере, это было нашим опытом в ходе нынешней эпидемии. Даже в тех случаях, когда впоследствии мы смогли продемонстрировать значительную дегенерацию канальцев в коре почек, изменение функции почек не было достаточным, чтобы привести к задержке воды, которая была бы распознана как анасарка. Я хотел бы четко разграничить в этом месте разницу между обнаружением отека в определенных пораженных тканевых структурах в различных частях тела, возникающего в результате воспалительной реакции из-за наличия особого очагового раздражения, и накоплением жидкости в многочисленных и нерегулярных местах, которое происходит в результате задержки и нарушенного выделения почками. Как мы обнаружили, различные органы, такие как, например, легкие, сердце и печень, демонстрировали состояние отека, которое не могло быть объяснено недостаточным кровообращением из-за сердечной или почечной недостаточности. Эти отеки, которые мы обсудим позже, являются локальными и являются результатом повреждающего воздействия на ткани, в которых они обнаруживаются.

Мышцы

Во всех наших случаях нас поразило отличное физическое состояние людей, подвергшихся этой эпидемии. Все они были молодыми людьми в отличном здоровье, с хорошим мускульным телосложением и крепким костным скелетом. После смерти довольно быстро наступала трупная ригидность. Если эта ригидность «закрепилась» на шесть или более часов, то для изменения положения мышц требовалась большая сила. Всегда тщательно наблюдались произвольные мышцы грудной клетки и живота, а в ряде случаев также исследовались мышцы бедра. Не было возможности проводить рутинное вскрытие мышц конечностей, поэтому мы не можем дать точного описания дегенеративных изменений в этих структурах. Однако мы наблюдали реакции, происходящие в грудных мышцах, мышцах поясницы и мышцах брюшной стенки (). Наиболее часто изменения наблюдались в прямых мышцах живота. Дегенерация этих мышц наблюдалась в 14 случаях, а в шести случаях эти же ткани подвергались частичному или полному разрыву с кровоизлиянием. Нередко отмечалась выраженная дегенерация нижнего сегмента прямой мышцы с одной стороны, в то время как дегенерация и кровоизлияние наблюдались в ее аналоге на противоположной стороне. В четырех случаях произошел разрыв всего тела мышцы, в результате чего между разорванными концами образовалось значительное пространство, заполненное большим сгустком крови. Эта дегенерация, наблюдавшаяся только в произвольных мышцах, была весьма интересной и в более легких случаях довольно трудно обнаруживаемой. Наблюдались все степени потери цвета мышц. В некоторых случаях мышца просто казалась утратившей свой мясистый блеск, а в более тяжелых случаях цвет мышц изменился с ярко-красного на блекло-желтый или глинистый. Наиболее выраженная

дегенерация наблюдалась в средней части, в то время как концы мышечных масс в местах прикрепления были затронуты в меньшей степени. Полный разрыв прямой мышцы всегда происходил в самом нижнем сегменте, на небольшом расстоянии выше места прикрепления к лобковой кости. Иногда распределение дегенерации внутри мышцы было довольно неравномерным, и по мышечным массам, которые сами по себе были бледнее, чем обычно, были разбросаны нерегулярные желтые островки диаметром около 2 см. Там, где дегенерация мышц была запущена, ткань была мягкой, а иногда даже маслянистой. Она напоминала характер дегенерации, наблюдаемой при брюшном тифе, хотя я не помню, чтобы среди многих кишечных случаев я видел столь острую дегенерацию мышц. Реклингхаузен утверждал, что такие кровоизлияния были крайне редки при гриппе. Это противоречит нашим выводам.

Дегенерации, схожие с дегенерациями прямых мышц живота, были обнаружены в обеих грудных мышцах. Однако в области грудной клетки дегенерация была менее частым и менее тяжелым явлением. Мы наблюдали ее только дважды, и ни в одном из случаев дегенерация не приводила к разрыву и кровоизлиянию в мышечных пучках. Кусков наблюдал единственный случай дегенерации и кровоизлияния в грудных мышцах. В мышце psoas мы наблюдали дегенерацию в двух случаях, в одном из которых поражение было связано с частичным отделением мышечных волокон и кровоизлияниями в ее вещество (). В одном клиническом случае, который не был подтвержден вскрытием, поражение, которое по своему характеру мы предполагаем дегенерацией, произошло в грудино-сосцевидной мышце, сопровождаясь кровоизлиянием и образованием твердого сгустка размером с лесной орех. В дальнейшем течение этого случая поражение прошло через асептический процесс организации с контрактурой, в результате чего у пациента недавно развилась «кривошея». Кохтс в 1890 году сообщил о обнаружении мышечной дегенерации и абсцессов в руке. Это состояние возникло как позднее осложнение гриппа.

Исходя из нашего опыта при вскрытии трупов, когда мы наблюдали относительную частоту возникновения мышечной дегенерации в тяжелых случаях эпидемического гриппа, мы убеждены, что многочисленные случаи выздоровления остаются недиагностированными. Кроме того, у нас есть доказательства, как показано в случае, наблюдаемом доктором Макминсом, когда поражение, возникшее в ягодичных мышцах, сопровождалось локальной инфекцией в этом месте, что эти мышечные дегенерации и кровоизлияния могут иметь серьезные последствия. Есть ряд случаев, в которых послегриппозные осложнения в виде глубоких абсцессов конечностей, грудной клетки и брюшной полости могут быть объяснены локализацией первичного повреждения мышц, сопровождающегося кровоизлиянием и последующей инфекцией различного типа. Коул также комментирует развитие абсцесса в глубоких мышцах, где произошла дегенерация. Когда мы продемонстрировали некоторые из наших выводов доктору Дж. Андерсону, он сразу же распознал такое состояние в грудных мышцах пациента, в случае которого он не мог прийти к выводу о произошедших патологических событиях. Одной из примечательных особенностей этого заболевания является то, что произвольные мышцы определенных областей подвержены серьезным повреждениям, в то время как сердце и различные гладкомышечные ткани практически не затрагиваются подобным процессом. Было бы интересно узнать, является ли отсутствие реакции и задержка восстановления функций мышц конечностей у столь многих пациентов, перенесших грипп, результатом разрушительного воздействия своеобразной интоксикации, присутствующей при этом заболевании. Одной из особенностей гриппа является истощение пациента, сопровождающееся явной мышечной слабостью. Мы склонны возлагать ответственность за это состояние исключительно на нервные ткани (). Однако в данном случае мы можем представить доказательства того, что помимо поражений нервной ткани, имеется явное

повреждение мышц, которое, как мы еще обсудим при описании микроскопических особенностей, приводит к потере работоспособности и даже полному разрушению мышечных элементов в различных областях тела. Однако прежде чем утверждать, что мышечная слабость конечностей является результатом такого повреждения токсинами, необходимо получить более точную информацию о частоте возникновения этих дегенеративных изменений в конечностях. На основании имеющихся у нас данных мы не можем обсуждать этот вопрос с помощью адекватных цифр. Однако мы впечатлены изменениями, наблюдаемыми в мышцах, которые были доступны нам. Естественно, что определенное количество мышечных дегенераций ускользнуло от нашего внимания из-за нашей незнакомости с самыми легкими степенями. Фактически, мы уже обнаружили в наших микроскопических исследованиях, что некоторые случаи, которые ускользнули от нашего внимания при макроскопическом исследовании, показали хорошо выраженные поражения под микроскопом.

ТАБЛИЦА IV

ДЕГЕНЕРАЦИЯ МЫШЦ

Прямые мышцы живота		Грудные	Псоас
Токсическая дегенерация	Кровоизлияние в прямую мышцу	Токсическая дегенерация	Токсическая дегенерация
745 на 10-й день	745 оба на 10-й день	756 на 8-й день	756 на 8-й день
749 на 4-й день	752 оба на 13-й день	770 на 11-й день	792 на 6-й день
752 на 13-й день	756 оба на 8-м месте		
756 на 8-м месте	764 оба на 9-й		
757 на 6-м	765 оба на 9-м месте		
762 на 10-м месте	778 оба на 23-й		
763 на 11-м месте			
764 на 9-й	РАЗРЫВ RECTUS		
765 на 9-м месте			
767 на 10-й			
770 на 11-й	745 справа на 10-й день		
778 на 23-й	756 оба на 8-й день		
783 на 8-й	778 справа на 23-й день		
791 на 6-й день			

Мы убедились, что выраженное кровоизлияние в мышечной ткани происходит после первичной дегенерации этой ткани и ее самопроизвольного разрыва. Количество кровоизлияния пропорционально дегенерации и разрыву мышечных элементов. Кровоизлияние не предшествует мышечным изменениям и не имеет никакой предшествующей связи с фактическим разрывом мышечных волокон.

Гораздо лучшее представление о дегенерации мышц было получено в результате микроскопических исследований этих тканей. Можно было проследить различные стадии изменения тканей, что было невозможно при осмотре невооруженным глазом. Некоторые моменты, касающиеся этой дегенерации, были весьма примечательны. Во-первых, процесс дегенерации на ранних стадиях и в течение острых разрушительных периодов не сопровождался никакой воспалительной реакцией. Свидетельства воспалительного экссудата были получены только тогда, когда дегенерация прогрессировала до степени, позволяющей разрыв с кровоизлиянием, или на поздних стадиях, когда области выраженного распада мышц подвергались восстановлению. У нас нет доказательств, указывающих на присутствие бактерий в начале дегенеративного процесса. Бактерии не были обнаружены в срезе. Внешний вид ткани указывал на чисто

токсический процесс, который был избирательным по своему действию, выделяя произвольную полосатую мышечную ткань и поражая определенные группы мышц в предпочтительном порядке. Интересно было также наблюдать на ранних стадиях дегенерации, что отдельные волокна, расположенные среди здоровых и неизмененных мышечных элементов, демонстрировали дегенерацию на многих стадиях. Это явление часто было уникальным, особенно когда на ранних стадиях процесса пораженные волокна все еще сохраняли свое нормальное положение и форму, хотя и значительно изменялись по окраске и химическим свойствам.

Дегенерация, наблюдаемая в этих случаях, имела много общих черт с восковой дегенерацией, наблюдаемой при брюшном тифе. Подобные явления также были описаны в связи с токсическими дегенерациями, возникающими вблизи очагов инфекции, вызванной газовой палочкой. Фактически, все стадии, наблюдаемые в одном случае, можно увидеть и в другом. Однако они различаются только степенью окончательного разрушения и скоростью, с которой происходит дегенерация. Характер дегенерации хорошо изучен на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, эозином-метиленовым синим и, лучше всего, фосфовольфрамовой кислотой гематоксилином. Последний метод позволяет четко проследить степень дегенерации по ее влиянию на мышечные полосы. С другой стороны, характерный восковой вид ранних дегенерирующих волокон лучше всего виден на срезах, окрашенных эозином или фуксином, где поперечно-полосатые мышечные волокна превращаются в более интенсивно окрашенные красные тела однородного характера, лишенные всех признаков своей первоначальной внутренней архитектуры. Эти безвкусные восковые волокна часто имели размер и форму, как у нормальных. С другой стороны, волокна также нередко бывают опухшими, растягивая сарколемму почти до точки разрыва. После этой первичной мягкой дегенерации волокно принимает нерегулярные формы, сужаясь и сжимаясь через нерегулярные промежутки, так что островки воскообразного содержимого лежат внутри сарколеммы, отделенные друг от друга суженными областями, в которых первоначальная миоплазма подверглась разложению, а иногда и полному поглощению. Это нерегулярное разрушение мышечного содержимого часто имеет зернистую стадию, на которой исходное мышечное вещество распадается. Сарколемма следует за состоянием внутри нее, растягиваясь, когда волокно набухает, и сжимаясь или даже разрушаясь, когда внутреннее вещество разжижается и абсорбируется. Сарколемма не подвергается дегенеративным изменениям внутреннего волокна, и в этой оболочке не наблюдается значительных изменений ядра.

При первом изучении этого процесса дегенерации нам показалось, что самым ранним изменением была потеря поперечных полос и последующее исчезновение продольных фибрилл. Впоследствии мы обнаружили, что это неверно и что изменения, наблюдаемые в маркировке волокон, не были постоянными. Иногда мышечная ткань проходила стадии дегенерации вплоть до распада и растворения, в то время как поперечные полосы все еще были различимы в измененном волокне. Единственным постоянным изменением, которое мы наблюдали в дегенерирующих волокнах, была ранняя потеря окрашивающих свойств, полученных с помощью гематоксилина фосфовольфрамовой кислоты. В таких препаратах самым ранним эффектом интоксикации на мышечное волокно было изменение реакции на это окрашивание. Иногда в пределах одного волокна можно было наблюдать небольшие нерегулярные и плохо окрашивающиеся пятна, в то время как остальная часть волокна выглядела нормально. Позже эти плохо окрашивающиеся области становились больше, занимая всю ширину волокна и распределяясь с нерегулярными интервалами по его длине. В конце концов, характерная окраска гематоксилином с фосфорно-вольфрамовой кислотой полностью терялась, хотя в плохо

окрашенных клетках поперечные полосы все еще были различимы, и настоящая восковая стадия еще не наступила.

Иногда восковая дегенерация переходила в стадию распада путем нерегулярного разрушения внутри волокна. Когда это происходило, фрагменты воскового вещества принимали странные спиралевидные и гротескные формы, в то время как на их периферии происходило гранулярное разрушение. Ни воспаление, ни отек, ни сосудистая реакция не могли быть определены в этих тканях с легкими или тяжелыми изменениями. Реакция, указанная в таблице, протекала довольно остро и не сопровождалась жировыми продуктами, которые обычно наблюдаются при более медленных формах дегенерации.

Постепенно остатки дегенерированных волокон абсорбируются, а сарколемма сжимается и разрушается. На этой стадии в сарколемме происходит реакция с пролиферацией ядер. Иногда последние остатки мышечных волокон окружены короной ядер и клеток, напоминающих дегенерирующие нервные клетки в ганглии Гассера при гидрофобии. Пораженная область становится активной, демонстрируя пролиферацию фибробластов и появление отдельных лимфоцитов и плазматических клеток. Рубцовая ткань продолжает развиваться пропорционально объему нанесенного повреждения. В областях, где произошло кровоизлияние, количество рубцовой ткани преувеличено из-за процесса организации, который происходит совершенно отдельно от мышечной дегенерации. Таким образом, нередкие рубцы, разбросанные по произвольным поперечно-полосатым мышцам, являются конечным результатом этой токсической дегенерации, происходящей при эпидемическом гриппе. Некоторые из этих поражений могут объяснять неопределенные боли и симптомы, на которые пациент жалуется в течение многих месяцев после острого заболевания. Я имею в виду, в частности, поражения, возникающие в мышцах поясничной области и спины, как возможное объяснение частичной потери трудоспособности у некоторых лиц.

В ряде случаев острого гриппа пациенты жалуются на сильные боли в животе при отсутствии каких-либо локализирующих симптомов или признаков нарушения работы кишечника. Так было в ряде вышеупомянутых случаев, поступивших на вскрытие, и единственным доказательством, которое мы могли представить, была дегенерация мышц с массивным кровоизлиянием или без него. Жалобы на боли в животе носили скорее характер тупых болей с периодическими обострениями и простреливающими или колющими «уколами». Редко какой пациент с « » мог определить местоположение боли, не будучи в состоянии сказать, была ли она в брюшной полости или в брюшной стенке. Чаще всего они утверждали, что она была внутренней. Ни в одном случае мы не обнаружили внутрибрюшного поражения, которое могло бы объяснить такие боли. Ни один из наших случаев не был типом «кишечного гриппа». Таким образом, мы пришли к выводу, что мышечные дегенерации различной степени, от легких с небольшим количеством затронутых мышечных элементов до тяжелых с разрывом и кровоизлиянием, объясняют часть клинических симптомов (мышечных) болей и слабости. Мы не можем утверждать, что кашель был необходимым фактором, вызывающим разрыв прямых мышц живота. В некоторых случаях с разрывом во время болезни не наблюдалось сильного кашля.

Верхние дыхательные пути

Патологические изменения, обнаруженные в носу, глотке и гортани, были относительно незначительными и сильно различались по степени тяжести и частоте. У большинства пациентов клинические проявления заболевания в этих частях тела были незначительными. Некоторые, однако, жаловались на сухость в глотке с легким

ощущением полноты. Обследование этих частей тела выявило некоторое застойное состояние, варьирующееся от покраснения слизистой оболочки до синюшного цианоза. В носу реакция редко была такой острой, как при инфекционном насморке, но даже в тех случаях, когда в тканях наблюдались относительно небольшие изменения, кровоизлияние из эректильной ткани не было редкостью в острой стадии. Никаких особых повреждений, связанных с носовым кровотечением, обнаружено не было. В большинстве случаев наблюдалось необычное отсутствие чрезмерной секреции из носа и глотки. Также поражала редкость поражения гортани. Некоторые пациенты жаловались на охриплость голоса, и у них наблюдалось покраснение голосовых связок с некоторым отеком. Однако у многих других, даже при наличии интенсивного инфекционного процесса в нижних дыхательных путях, гортань оставалась практически без изменений. Острая реакция в дыхательной системе наблюдалась ниже уровня гортани.

Во всех наших случаях трахея демонстрировала явную воспалительную реакцию. Из 32 случаев 26 имели острый трахеит, 5 — острое слизисто-гнойное воспаление и 1 — реакцию на инфекционный гепатит () в подострой стадии. В большинстве случаев с острым трахеитом на поверхности слизистой оболочки наблюдался тонкий слой экссудата. Иногда трахея была заполнена пенистой серозной жидкостью, большая часть которой происходила из легких. Тем не менее, как мы укажем позже, мы получили микроскопические доказательства, указывающие на то, что на ранней острой стадии трахеита из слизистой оболочки выделяется значительное количество серозного экссудата. Эта серозная воспалительная реакция важна для всех слизистых структур, на которых вирус гриппа получает опору. Мы обнаружили, что это верно для трахеи, бронхов и альвеол легких. В некоторых случаях экссудат был серого цвета и находился в тесном контакте с инъецированными тканями. На первый взгляд этот серый экссудат напоминал некроз, но его легко удаляли с подлежащей структуры. Содержание этого серого экссудата составляли некоторые лейкоциты и клеточные остатки с множеством бактерий.

Макроскопически трахея выглядела как интенсивно инъецированная структура, которая в значительной степени утратила свой нормальный блеск. Невооруженным глазом можно было различить, что в поверхностных тканях трахеи произошли анатомические изменения и что в подслизистой оболочке были необычные признаки интенсивной инъекции сосудов. Только в одном случае на поверхности этого интенсивно воспаленного слоя наблюдалась настоящая некротическая мембрана. Было установлено, что эта видимая мембрана состояла из широкого участка отслоившихся эпителиальных клеток, которые лежали на поверхности в виде тонкой некротической пластинки. Этот тонкий слой не содержал сетки фибриновых нитей, которая обычно сопровождает настоящую ложную мембрану других источников.

Характерной была ранняя интенсивная воспалительная реакция поверхностной мембраны трахеи, которая, по нашему опыту, никогда не превосходила по интенсивности другие инфекции. Обширное шелушение слизистой оболочки также было распространенным явлением. Естественно, эта интенсивная реакция, так часто встречающаяся в трахее, без перерыва распространялась на главные бронхи и их разветвления. Обнаружение этого непрерывного поверхностного воспаления является хорошим доказательством способа распространения инфекционного процесса по этим мембранам, начинающегося в верхних частях и по прямой непрерывности охватывающего все больше и больше дыхательных трубок в направлении к легким.

Различные степени интенсивности воспалительной реакции на внутренней поверхности трахеи были хорошо продемонстрированы на микроскопических срезах. Даже при различной степени реакции воспаление имело довольно постоянный характер.

Таким образом, реакция отличалась от той, которая обычно наблюдается при обычных инфекциях дыхательных путей. Первой поразительной особенностью является выраженная реакция сосудистых каналов, как кровеносных, так и лимфатических. Сосуды, расположенные в подслизистой оболочке, были сильно переполнены, так что их стенки были растянуты до предела разрыва. Фактически, было обнаружено немало сосудов, стенки которых, вероятно, под воздействием интоксикации и дилатации, не выдержали и прорвались, что привело к затоплению соседних тканей их содержимым. Там, где такие сосуды находились близко под поверхностью, кровоизлияние проникало в просвет трахеи. Наряду с этой ранней сосудистой реакцией был обнаружен выраженный серозный экссудат, приводящий к растяжению подслизистых тканей в результате расширения межклеточных пространств. Эта реакция напоминала острый воспалительный отек и занимала область между слизистой оболочкой и внутренней границей хрящевых колец. За пределами этой области реакции обнаружено не было. Таким образом, на самых ранних стадиях, когда слизистая оболочка еще была интактной, основная реакция носила характер интенсивного серозного воспаления с застоем крови в сосудах и частыми интерстициальными кровоизлияниями.

Вскоре после развития серозного экссудата в подслизистых тканях реакция затрагивает эпителиальный слой. Серозный экссудат не остается ограниченным интерстициальными тканями, а выливается через слизистую оболочку в трахею. Похоже, что количество этого прозрачного экссудата может стать больше, чем может справиться слизистая оболочка, в результате чего происходит накопление этой серозной жидкости между этим эпителиальным слоем и его базальной мембраной. Мы неоднократно наблюдали, как значительные участки слизистой оболочки отрывались от базальной мембраны и выделялись в виде крупных бляшек в просвет. Эти клетки слизистой оболочки во время их отслоения достаточно хорошо сохраняют свои морфологические характеристики и не показывают признаков некроза до их удаления. Распад этих клеток происходит естественным образом, когда они находятся в секрете трахеи, и клеточная масса в различных стадиях распада часто может быть обнаружена как в мазках, так и в срезах. Когда эпителиальные клетки отрываются широкими пластинками, образуется вид пузырьков, которые легко разрываются и затем распадаются.

Случаи шелушения слизистой оболочки довольно часто встречаются при вскрытии. В большинстве случаев, которые мы исследовали, большая часть трахеи была полностью оголена, за исключением небольших участков, расположенных в углублениях около устьев слизистых протоков. В одном случае это поражение сопровождалось процессом изъязвления, по всей вероятности, вызванным инвазией других микроорганизмов. Оголенная поверхность трахеи обычно демонстрирует дальнейшую воспалительную реакцию, при которой появляется клеточный экссудат. Эта реакция в основном заключается в том, что лимфоциты и плазматические клетки проникают в пространства, ранее занятые серозной жидкостью. Реакция ограничивается подслизистой оболочкой и не распространяется на ткани за пределами хрящей. Мы обнаружили лишь единичные полиморфноядерные лейкоциты, расположенные непосредственно под поверхностью. Однако в этот период верхние слои могут подвергаться дегенерации различной степени. Особенно страдает базальная мембрана, теряя свои характерные очертания и окрашивающие свойства. Эта мембрана становится опухшей, размягченной и неопределенной. Иногда на ее свободной поверхности появляется однородный осадок, создающий вид ложной мембраны. Однако этот осадок значительно отличается от дифтерийной мембраны, возникающей при других инфекциях. Интересно, однако, что там, где такие отложения и дегенерация возникают в базальной мембране, более или менее выраженная дегенерация и некроз возникают также в соединительных тканях, непосредственно прилегающих к ней. Эти ткани демонстрируют своеобразное зернистое

разрушение и изменение своих окрашивающих свойств. Более того, и что еще более важно, в этих условиях расширенные кровеносные сосуды страдают от повреждений, происходящих в их окрестностях. Мы неоднократно обнаруживали частично или полностью тромбированные капилляры, артериолы и венулы в этих поверхностных слоях. Эти тромбозы происходили, когда сосуд находился в расширенном состоянии, и таким образом образовывали форму расширенного сосуда. Это наблюдение имеет важное значение для указания на серьезность воздействия вируса и токсина на ткани трахеи, а также для понимания того, что это разрушительное воздействие сильно отличается от того, с которым мы сталкиваемся при пневмококковых инфекциях, и в нашем обсуждении легких мы укажем, что реакция, очень похожая на ту, которая происходит на поверхности трахеи, может также возникать в альвеолярных стенках легких.

Упомянув об интенсивности реакций кровеносной системы, мы должны также указать на роль лимфатической системы. Одновременно с реакциями, происходящими в кровеносных сосудах трахеи, мы наблюдали аналогичные реакции в лимфатических каналах. Сначала эти расширенные структуры содержали только жидкость. Позже по этим путям произошла миграция лимфоцитов, и в редких случаях можно было обнаружить микроорганизмы, как в свободном состоянии, так и внутри отдельных лейкоцитов. Резкая реакция лимфатической системы во время серозного воспаления заслуживает внимания, поскольку мы обнаружили, что лимфатические железы, расположенные вокруг дыхательных трубок и легких, быстро реагировали на раздражающий вирус.

Бактерии были обнаружены в секретах, расположенных на поверхности трахеи. В тех образцах, в которых слизистая оболочка оставалась неповрежденной, мы пытались продемонстрировать скопление микроорганизмов вокруг реснитчатых клеток, как это было описано Мэллори при коклюше. Хотя микроорганизмы, и в частности мелкие грамотрицательные палочки, могли быть обнаружены вокруг этих клеток, характерного расположения обнаружено не было. Кроме того, там, где слизистая оболочка все еще была прикреплена к базальной мембране, нам так и не удалось обнаружить микроорганизмы под поверхностью эпителиального слоя. В нескольких случаях, когда слизистая оболочка была приподнята в виде пузырькообразных структур, под эпителиальным слоем и в контакте с базальной мембраной подслизистой оболочки было обнаружено несколько микроорганизмов. Мы редко обнаруживали бактерии в межклеточных пространствах подслизистой оболочки, даже там, где большое количество микроорганизмов находилось на внутренней оголенной поверхности.

Различие, которое было сделано при макроскопическом исследовании трахеи между острым трахеитом с серозным экссудатом, подострым трахеитом и слизисто-гнойным трахеитом, не было столь легко различимо в микроскопических срезах. Макроскопически характер экссудата, лежащего на поверхности, был основным ориентиром, указывающим на природу и интенсивность воспалительной реакции. В микроскопических срезах этот экссудат в основном отсутствовал или не был достаточно характерным, чтобы подтвердить макроскопические результаты. С другой стороны, различия в характере повреждения были обнаружены главным образом в реакции подслизистой оболочки. Как мы указали выше, ранняя воспалительная реакция трахеи проявляется главным образом в интенсивном застое, сопровождающемся воспалительным отеком подслизистых тканей, иногда сопровождающимся кровоизлиянием. На более поздних стадиях реакции на место воспалительного отека приходит клеточное отложение, обычно состоящее из лимфоцитов и плазматических клеток. Только в тех случаях, когда раздражитель продолжает действовать в течение длительного периода времени, появляется поверхностный некроз с лейкоцитарной инфильтрацией. Эпителиальный слой трахеи

отслаивается на ранней стадии острой реакции, и поэтому на всех стадиях острого поражения наблюдается обнажение поверхности. Не было обнаружено, что слизистые железы каким-либо образом участвуют в воспалительном процессе, и в большинстве случаев они полностью избежали разрушительного воздействия вируса. Их реакция в виде чрезмерной секреции слизи может быть результатом стимуляции токсинами или растворимыми раздражителями, но, с другой стороны, также может быть рефлекторной реакцией на повреждение поверхности слизистой оболочки, которая, лишившись своего покрытия, становится очень чувствительной. Увеличение выделения слизи из глубоких желез вполне может быть защитной реакцией на такое повреждение.

Бронхи

Повреждения в бронхах были во всех отношениях сопоставимы с повреждениями в трахее. Основные бронхиальные трубки не отличаются существенно от структуры трахеи, и распространение воспалительного процесса сверху вниз приводит к реакции в их стенках, аналогичной описанной выше. По мере продвижения по подразделениям бронхов мы постепенно теряем некоторые характеристики, присущие более крупным трубкам. Слизистые железы постепенно становятся меньше и в конечном итоге исчезают. Хрящевые кольца становятся меньше и больше не окружают бронх полностью, а с дальнейшим уменьшением размера этих структур исчезают полностью. Относительно большее количество мышечной ткани занимает место хрящевых колец. Это изменение в анатомии этих структур оказывает определенное влияние на изменение характера и распространения воспаления.

ТАБЛИЦА V

БРОНХИТ И ТРАХЕЙИТ

Острый бронхит и трахеит	26
Подострый бронхит и трахеит	1
Острый мукопурпурный трахеит	5
Острый гнойный бронхит	2
Острый слизисто-гнойный бронхит	7
Язвы трахеи	1
Острый бронхоэктазический синдром	1

Таким образом, хотя мы указали, что воспаление трахеи и крупных бронхов имеет особый характер и остается ограниченным тканью, расположенной внутри хрящевых колец, мы обнаружили, что там, где эти структуры сменяются рыхлой мышечной тканью с более обширным лимфатическим дренажом, зона воспаления не так ограничена, а распространяется наружу в соседние ткани. Мы часто используем термины «бронх» и «бронхиолы» очень свободно, не проводя четкого различия между ними. При изучении воспалительных реакций дыхательных путей при эпидемическом гриппе (а также при других инфекциях) лучше всего принять анатомическое определение, согласно которому бронхиолы представляют собой не только мелкие трубочки, ведущие к альвеолам, но и те небольшие воздухопроводы, которые, не имея хрящей, слизистых желез и плотной соединительной ткани стромы, находятся в тесной связи с паренхиматозными тканями легких. Эти мягкие мышечные трубки обладают кровеносными и лимфатическими сосудами, которые свободно сообщаются с кровеносными сосудами альвеол легких. Именно в связи с этими отдаленными трубками сопутствующие воспалительные реакции обнаруживаются в альвеолах и бронхиальных трубках.

Случаи отслоения эпителиального слоя наблюдаются в бронхах любого размера, где инфекция вызвала острую воспалительную реакцию. Во всех участках легочной ткани, где легкие находятся в той или иной стадии гриппозной пневмонии, бронхи, как крупные, так и мелкие, либо полностью лишены слизистой оболочки, либо имеют лишь ее остатки, прикрепленные к неровным участкам. В более мелких проходах в просвете иногда обнаруживаются плотные скопления отслоившихся клеток, что указывает на накопление отслоившегося эпителия, полученного из частей трубчатой системы в более глубоких частях легких. На ранних стадиях это отслоение сопровождается серозным экссудатом и определенным количеством кровоизлияний. Позже мы обнаруживаем скопления лейкоцитов, которые заполняют трубку, и хотя они, по-видимому, возникают из этих структур, на самом деле в основном происходят из альвеол легких. Как и в случае с более крупными бронхами, в ранний период в стенах отдаленных разветвлений наблюдается относительно небольшая клеточная реакция. Только когда соседние ткани легких широко вовлечены в гнойное воспаление, мы обнаруживаем аналогичный экссудат, занимающий ткани бронхиол. Полиморфноядерные лейкоциты равномерно распределены по области базальной мембраны, подслизистой оболочки, мышечного слоя и внешнего слоя соединительной ткани. Некоторые степени дегенерации могут занимать внутреннюю поверхность, где базальная мембрана сначала показывает однородное отек, а затем зернистую дегенерацию. В нескольких случаях, когда мелкие бронхиолы сообщались с областями с образованием абсцессов, внутреннюю границу занимала изъязвленная поверхность.

Важное значение имеют данные о том, что в мелких бронхах, как с хрящами, так и без них, воспалительная реакция определенной степени может занимать мышечный слой. Мы обнаружили воспалительные реакции в мышечном слое, варьирующиеся от легкого

отека и клеточного экссудата до интенсивного вовлечения полиморфноядерных лейкоцитов. В последнем случае мышечные волокна демонстрировали признаки дегенеративных изменений, что свидетельствовало об остром ослаблении этого слоя. Мы придаем особое значение этому открытию, поскольку оно указывает на причинный фактор развития острого бронхоэктазического синдрома, который был обнаружен в одном из наших случаев. В этом конкретном случае бронхи, проходящие к нижним долям каждого легкого, были необычно расширены и могли быть прослежены, в целом, до их отдаленных концов. Расширение было более или менее равномерным, и не было обнаружено крупных выпячиваний или полостей. В этих расширенных трубках был обнаружен слизисто-гнойный экссудат. Другие исследователи также наблюдали развитие острого бронхоэктазического синдрома при таких условиях. Гудпастер и Бернетт обнаружили, что уже на второй-четвертый день одним из ярких проявлений было раскрытое расширенное состояние инфундибулы, а склонность к расширению дыхательных путей проявлялась в бронхоэктазическом синдроме в 4 из 30 случаев. Боггс, а также Лорд сообщили о хроническом бронхоэктазировании, связанном с *B. influenzae*, и, по-видимому, имеются доказательства того, что в определенном проценте случаев выздоровления от гриппа у пациентов развивается необратимое нерегулярное расширение бронхов.

Распознавание воспаленных бронхов или бронхиол никогда не было сложным. В целом, наличие аномального экссудата и интенсивного кровоизлияния на поверхности слизистой оболочки всегда привлекало внимание к воспалительному состоянию. Кроме того, в местах, где слизистая оболочка была отслоена, при внимательном наблюдении поверхность этих трубок оказывалась довольно зернистой. При умеренном увеличении с помощью ручной линзы было показано, что зернистый вид был вызван переполненными сосудами. Конечно, гораздо проще было распознать воспалительную реакцию с помощью микроскопа. Однако важность бронхита и бронхиолита заключалась в степени поражения соседних тканей. Однако, как мы уже указывали в других местах, мы не сомневаемся, что во многих случаях трехдневной лихорадки наблюдается состояние трахеита и бронхита, аналогичное тому, которое мы наблюдали во многих наших случаях. Трудно сказать, прогрессировала ли воспалительная реакция за пределы более твердых бронхов к более мягким и сосудистым структурам, если наши доказательства основаны только на клинических данных. Однако вероятно, что определенное количество тяжелых и острых приступов гриппа не только вызывает трахеит и бронхит крупных бронхов, но и распространяется глубже в более мелкие ветви, вызывая реакции, которые мы описали выше. Однако когда мы задаемся вопросом, насколько далеко инфекция должна проникнуть в мелкие бронхи, прежде чем затронуть паренхиматозные ткани легких, мы не можем сформулировать общее правило. Более чем вероятно, что существуют модифицирующие факторы, которые определяют, будет ли бронхит с определенной степенью бронхиолита прогрессировать до настоящей пневмонии или останется локализованным в этих трубчатых системах. Я хорошо понимаю, что в случае, если бронхит сопровождается воспалительной реакцией с большим количеством серозного экссудата, существует большая опасность затопления соседних альвеол этой воспалительной жидкостью и переноса большого количества микроорганизмов из трубок в воздушные мешки легких. В этих условиях вирус обладает необычной способностью развивать заболевание от локализованного в дыхательных путях до истинной пневмонии. Вероятно, что особенная ранняя острая реакция, которая присутствует в дыхательных путях при эпидемическом гриппе, ответственна за обширное поражение легких в тяжелой и опасной форме воспаления.

ТАБЛИЦА VI.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПНЕВМОНИИ.

Номер вскрытия.	Возраст.	Правый легкой.				Тип поражения.	Левое легкое		Тип повреждения.	Плевра.	Абсцес с легкого.	День заболевания.		
		Вес легкого.	Затронутые доли.				Вес легкого.	Поражение долей.						
			Верхняя.	Средняя.	Нижняя.			Верхняя.					Нижняя.	Правая.
			741	18	720 Г.	+		+	++	Лобар S. & H.		850 г.		
			743	20	825 G.	+		+	+	Лобулярный S. & H.		1375 г.		
			744	30	900 G.	+		-	++	Лобарный и лобулярный S. & H.		900 G.		
			745	18	575 G.	+		-	++	Лобулярный S. & H.		480 Г.		
			746	21	900 г.	+		++	+++	Лобар S. & H.		650 г.		
			747	27	1510 г.	+++		++	+++	Лобар S. & H.		1000 г.		
			748	22	900 G.	+		+	+++	Лобарный и лобулярный S. & H.		1250 г.		
			749	23	1480 г.	++		++	+++	Лобарный S. и H. Слегка гнойный.		1250 г.		
			750	24	1200 G.	+++		+	+++	Лобарный и лобулярный. Рваный гнойный.		825 г.		
			751	22	1250 G.	-		-	+++	Лобарный гнойный.		610 Г.		
			752	27	1125 G.	+++		+	+++	Лобар S. & H.		775 г.		
			756	22	1000 G.	++		++	++	Лобар С. и Х. Легкая гнойная.		820 г.		
			757	21	815 G.	++		-	++	Лобулярный S. & H.		1075 г.		
			758	22	1150 G.	+++		+	+	Лобарный гнойный		1400 г.		
			761	21	1250 G.	+++		++	+++	Лобарный S. & H. и лобулярный гнойный.		550 г.		
			762	21	680 г.	+		+	+	Лобулярный S. & H.		750 г.		

763	22	920 Г.	+
764	23	725 Г.	–
765	25	1100 г.	++
767	25	1075 г.	+
770	21	900 Г.	++
773	22	2050 Г.	+++
778	22	1100 Г.	++
781	21	1000 Г.	+++
782	18	650 Г.	+
783	21	1250 г.	+++
784	21	1590 Г.	+++
786	20	1100 Г.	++
787	21	750 Г.	++
791	21	775 Г.	+
792	21	1050 Г.	+
793	18	500 г.	–

–	+	В. Р. и Lobar S. & H.
+	+	Lobular S. & H.
–	++	Lobar S. & H.
+++	+++	Лобарный и лобулярный S. & Н. и лобулярный гнойный.
++	++	Лобарный S. & H. и лобулярный гнойный.
++	+++	Лобарный S. & H. и гнойный.
+	++	Интерстициальная пневмония.
++	+++	Lobar S. & H.
–	++	Лобулярный S. & H. Легкая гнойность.
+++	+++	Lobar S. & H.
+++	+++	Лобарный гнойный.
+++	+++	Lobar S. & H. Легкая лобулярная гнойная.
–	++	Лобулярный S. & H.
++	++	Лобулярный S. & H. и гнойный.
+	+++	Лобарный и лобулярный S. & Н.
–	+	Незначительное лобулярное S. & Н.

			Р.			
540 г.	–	+	Б.П.	Р.Р.	–	11-е
550 Г.	+	+	В.Р.	–	–	9-е
1400 г.	–	++	Lobar S. & H. и Early P.	–	–	9-е
850 г.	–	++	Лобарный S. & H. Лобулярный Р.	–	Р.	10-й
750 г.	++	++	Лобарный S. & H. Лобулярный Р.	С.Ф.	Р.	11-й
780 г.	–	++	Лобарный S. & H. Лобулярный Р.	Р.	Р.	20-я рецидив я
975 г.	++	++	Интерстициальная пневмония.	С.Ф.	С.Ф.	23д
540 г.	+	++	Lobar S. & H. Purulent.	S.F.	S.F.	5-й
875 г.	++	++	Лобарный S. & H. и ранний Р.	Р.	Р.	8-й
580 г.	+	++	Lobar S. & H.	С.Ф.	S.F.	8-й
1400 г.	++	++	Лобарный S. & H. и гнойный.	С.Ф.	S.F.	8-й
700 г.	–	++	Лобарный S. & H. и ранний Р.	С.Ф.	–	4-е
1125 г.	++	++	Лобарный S. & H.	С.Ф.	S.F.	8-й
1050 г.	++	++	Лобарный S. & H. и легкий Р.	Р.	S.F.	6-е
950 г.	+	++	Лобарный и лобулярный S. & H.	С.Ф.	S.F.	6-е
435 г.	–	+	Незначительное лобулярное гнойное.	–	Р.	Стрептококковая бактериemia. 10-й

S — серозный. Н — геморрагический. Р — гнойный. В.Р. — бронхопневмония. S.F. — серофибринозный. F. — фибринозный. F.P. — фибрино-гнойный.

Было очевидно, что мелкие бронхи и бронхиолы гораздо чаще подвергались тяжелой воспалительной реакции, чем более крупные трубки. Гнойное воспаление нередко обнаруживалось в бронхиолах легких при пневмоническом состоянии с лейкоцитарной инфильтрацией. Даже в тех случаях, когда такая гнойная инфильтрация стенок бронхиол была легко продемонстрирована, трахея и главные бронхи не подвергались такой интенсивной реакции. Эти гнойные воспаления не были равномерно распределены в бронхиолах легких, а возникали только в тех областях, где паренхиматозные ткани сами по себе были вовлечены в гнойную реакцию. Было трудно найти доказательства того,

предшествовал ли гнойный бронхит гнойной пневмонии или следовал за ней. Близость легочной ткани к ткани мелких бронхиол делает невозможным избежание поражения одной из этих структур, когда одна из них вовлечена в гнойную реакцию. Не менее важно понимать, что в значительной степени легочная ткань, окружающая мелкие бронхиолы, вовлекается в процесс посредством прямого радиального распространения через стенки тонких дыхательных трубок. Такое распространение в боковом направлении способствует свободная лимфатическая связь, пролегающая вокруг бронхиол и простирающаяся в паренхиму легких. Гнойные процессы в мелких дыхательных трубках всегда вызывали аналогичную реакцию в интерстициальных тканях соседних воздушных мешочков.

Наш материал не позволил проследить бронхиальные реакции до их завершения. В некоторых случаях мы обнаружили, что при развитии абсцессов в легких соседние бронхи и бронхиолы либо подвергались эрозии, либо страдали от интенсивных гнойных воспалительных поражений на внутренней поверхности. Способ восстановления более распространенных воспалительных процессов бронхов не мог быть продемонстрирован в случаях смерти на острой стадии. В одном случае организующийся бронхит был связан с организующейся долевой пневмонией. В этом случае соединительные ткани свободно пролиферировали из внутренней стенки бронхов, при этом не было никаких признаков базальной мембраны в месте роста соединительной ткани. Развитие соединительной ткани, по-видимому, было спонтанным и не происходило в пределах нерассавшегося фибринозного экссудата. Поскольку фиброзирующий процесс был в значительной степени распространен по всем долям, числовое вовлечение дыхательных трубок было довольно большим. В данном случае степень обструкции дыхательных тканей, вызванная фиброзирующим пневмонией и бронхитом, была достаточной, чтобы вызвать значительное недомогание и одышку в последние дни жизни пациента. Степень одышки была несоразмерна клиническим проявлениям поражения легких, и с клинической точки зрения было трудно прийти к выводу о характере поражения легких.

Несомненно, во время затихания воспалительного процесса в бронхах постепенное восстановление тканей с небольшим фиброзом или без него сопровождается воспроизведением слизистой оболочки, возникающей из остатков эпителия в мелких слизистых криптах. В нескольких случаях, недавно поступивших на вскрытие, когда пациенты перенесли грипп пять или шесть недель назад, слизистая оболочка трахеи и бронхов приобрела нормальный вид и была полностью покрыта нормальным эпителиальным покровом.

Легкие — ранняя стадия

Мы только что обсудили важность воспаления трахеи и бронхов в случаях гриппа. Мы считаем, что каждый случай гриппа сопровождается трахеитом, а во многих случаях — как трахеитом, так и бронхитом. Это верно даже при отсутствии локальных признаков и симптомов, что было очевидно даже в тех случаях, когда простой грипп переходил в более тяжелую форму с поражением легких. Во многих из этих случаев клинические признаки воспалительной реакции в дыхательных путях отсутствовали, в то время как реакции, наблюдаемые при вскрытии, часто были поразительными.

Так же как мы считаем, что простой грипп и воспаление дыхательных путей идут рука об руку, или, лучше сказать, что эти локализации в дыхательных путях являются наиболее важными в каждом случае простого гриппа, так же мы считаем, что легочные поражения имеют такое же отношение ко всем случаям тяжелого и смертельного эпидемического гриппа. Мы считаем, что ни один случай смерти от острого эпидемического гриппа не происходит без поражения легких. Поэтому состояние легких

имеет первостепенное значение, и его анализ необходим для правильного понимания этой болезни. Мнения о роли легочного поражения при эпидемическом гриппе разделились: одни считают, что его следует рассматривать как часть болезни, а другие — как осложняющее поражение. Осложнения различного рода встречаются очень часто, и существует ряд состояний, возникающих в легких (абсцесс, гангрена, некроз), которые необходимо рассматривать как осложнения. Однако существует тип пневмонии, и здесь я использую этот термин в широком смысле, который на самом деле не является осложнением, а лишь более широким поражением дыхательных путей тем же вирусом, который всегда присутствует и вызывает поражения в дыхательных путях. Реакция в легких является характерной и отличается от пневмоний, которые встречаются при других состояниях и при воздействии различных бактериальных агентов. Наши выводы по этому вопросу не являются уникальными для данной эпидемии. Они были описаны и обсуждены в прошлом. Правда, как и в случае с эпидемией, которая только что прошла, частота клинической и патологической пневмонии значительно варьировалась в разных сообществах, поэтому и отчеты о прошлых эпидемиях не дают единого описания легочного поражения. Однако там, где анализ был проведен в течение четырех недель острого периода эпидемии и где описания были записаны тщательными наблюдателями, сходство с нашими нынешними выводами очень поразительно. Я бы хотел особо упомянуть один отчет, составленный в 1893 году в Петрограде Кусковым. В его отчете рассматриваются 40 тщательно изученных случаев, в которых были точно зафиксированы как макроскопические, так и микроскопические данные.

Одна из больших трудностей в точной интерпретации результатов легочных исследований заключается в том, что истинная пневмония, наблюдаемая при эпидемическом гриппе у человека, не была воспроизведена у животных. Кроме того, поскольку в большинстве смертельных случаев эпидемического гриппа у человека с сопутствующей пневмонией наблюдается смешанная инфекция легочной ткани, трудно, если не невозможно, указать поражения, вызванные активностью одной из этих бактерий, в отличие от поражений, вызванных другими присутствующими бактериями. В наших тщательно изученных случаях, когда бактериологические культуры были взяты из каждого легкого, не было ни одного случая, когда гриппозный бацилл присутствовал в чистой культуре. Это более подробно комментируется в исследованиях доктора Холмана, но здесь мы хотим подчеркнуть сложность вывода на основе нашего материала о фактических последствиях, вызванных каким-либо одним типом организма. Как подробно обсуждается доктором Холманом, мы убеждены в важности грибка гриппа в этой эпидемии. Мы также понимаем, что легочные поражения у животных были вызваны различными материалами, полученными от пациентов с гриппом, но, учитывая ненормальный характер возникновения таких поражений, их трудно сравнивать с поражениями у человека. Мы вполне можем ожидать тяжелого отека, воспаления и кровоизлияния, если ввести морским свинкам, кроликам и обезьянам большие количества жидких суспензий бактерий путем интратрахеальной инсуффляции. И таким образом, мы получаем положительные результаты при использовании фильтруемого вируса, стрептококков, грибков гриппа и других организмов. Легкие — это чувствительная ткань, которая довольно легко реагирует на различные раздражители. Во многих отношениях некоторые из этих поражений напоминают поражения при гриппе, но мы все еще далеки от вывода, что болезнь грипп со всеми ее проявлениями была действительно воспроизведена.

Патология легочных поражений при остром эпидемическом гриппе настолько характерна, что, за исключением поздней гнойной стадии, которая может напоминать типы повторной инфекции и неразрешенной пневмонии, это состояние нельзя спутать со стадиями явной долевой пневмонии. Мы понимаем, что это очень категоричное

утверждение, и что с ним не согласятся те, кто, основываясь на отдельных факторах, может утверждать, что четкого различия с другими формами пневмонии нет. Однако мы основываем свое мнение не на одной особенности, а на совокупности патологических комплексов, наблюдаемых во многих отдельных случаях. Эти особенности в основном связаны с типом поражения, характером распределения, степенью вовлечения и множественными стадиями, которые так часто присутствуют одновременно в разных частях легких. Тип поражения, который стал так хорошо известен при пневмококковой долевой пневмонии, имеет свои характерные стадии, которые для учебных целей подразделяются на стадии (1) застойной гиперемии, (2) красной гепатизации, (3) серой гепатизации и (4) рассасывания. Рассматривая долевую пневмонию с точки зрения иллюстрации этих стадий, большинство преподавателей ежегодно признаются в своей неспособности представить студентам для изучения стадию застойной гиперемии. Студенты впечатлены тем, что стадия застойного состояния при долевой пневмонии очень кратковременна и быстро переходит в стадию красной гепатизации. Пациенты не умирают от пневмококковой пневмонии на стадии застойных явлений. И это в значительной степени верно и для стадии красной гепатизации, которая редко встречается при вскрытии. Это сообщество (Питтсбург) вносит большой вклад в статистику смертности от пневмококковой пневмонии, но крайне редко встречается образец красной гепатизации, за исключением границ прогрессирующей серой области. Более того, красная гепатизация, даже когда она встречается в необычных случаях, при микроскопическом исследовании проявляется в очень незначительной степени. Правда, в альвеолах обнаруживается определенное количество эритроцитов, и альвеолярные стенки в определенной степени застойны, но их степень гораздо меньше, чем мы могли бы надеяться продемонстрировать другим. Таким образом, в целом, интенсивная гиперемия легких с красной гепатизацией или без нее является необычным явлением при нашей явной долевой пневмонии. В наших случаях острой эпидемической гриппозной пневмонии наблюдалась совершенно противоположная картина. Кроме того, долевая пневмония в подавляющем большинстве случаев демонстрирует распределение, характерное для этого названия. Массивная долевая или пневмококковая пневмония занимает одну или несколько долей или части долей. Пораженная доля довольно однородна на стадии воспалительного процесса. Если она находится на ранней серой стадии, это будет видно с одинаковой интенсивностью в разных областях доли. Пятна пневмонии на разных стадиях в одной и той же доле не встречаются, в то время как этот признак не редкость при пневмонии, вызванной острым эпидемическим гриппом. И, наконец, частота, с которой воспалительный отек поражал легкие в случаях гриппа, резко контрастировала с сухим фибринозным поражением при обычной пневмонии. Это влажное состояние легких было лишь одной из стадий воспалительного процесса, степень выраженности которой варьировалась в разные периоды, но, тем не менее, придавала ранним легочным поражениям характер, совершенно нетипичный для наших обычных наблюдений. Это влажное состояние также способствовало изменению последующей картины, так что когда легкие приобретали серый цвет, они имели скорее слизистый характер, чем твердый сухой. На этой поздней серой стадии слизистые легкие в некоторой степени напоминали неразрешенную пневмонию, когда это состояние было вызвано новой инфекцией на фоне первоначальной причины пневмонии.

При гриппозной пневмонии неправильно говорить о поражениях как о долевой пневмонии или бронхопневмонии, если под этими терминами мы подразумеваем патологические признаки, наблюдаемые при пневмококковой пневмонии с ее долевым или бронхиальным распространением. Гриппозная пневмония проявлялась как с долевыми, так и с долевыми характеристиками. Практически в каждом случае наблюдались оба типа поражений, но характер воспалительного процесса настолько

отличается от обычной эндемической пневмонии, что может возникнуть путаница в интерпретации, что, собственно, уже вызвало значительную полемику. Гриппозная пневмония обычно имеет долевое, долевое или бронхиальное распространение. Однако она не имеет признаков, связанных с поражениями, обозначенными этими терминами. Поэтому, когда мы здесь используем слово «долевая», мы имеем *в виду долевое распространение*, но не долевой тип. Как видно из нашей таблицы, обычно поражались несколько долей. Но поражения не только в разных долях различались по характеру и распространению, но даже в пределах одной доли присутствовали различные типы.

ТАБЛИЦА VII

День развития пневмонии, в который наступила смерть	Количество случаев
Второй	2
Третий	4
Четвертый	7
Пятый	6
Шестой	7
Седьмой	3
Восьмой	1
Десятый	1
Двадцатый	1

В определенной степени нам удалось проанализировать типы поражений, возникавших на разных стадиях и в ходе развития легочного воспаления. Вкратце, они были следующими: за самой ранней стадией застойных явлений, быстро наступавшей после инфицирования бронхов, следовали (1) воспалительный отек, (2) кровоизлияние, (3) клеточный экссудат (а. мононуклеарные клетки, б. лейкоциты, в. интерстициальная инфильтрация) и (4) рассасывание или организация, абсцесс, инфаркт и гангрена. Большинство наших пациентов умерли на стадиях застойных явлений, кровоизлияния или ранней гнойной инфильтрации. На ранних стадиях количество фибрина было небольшим или полностью отсутствовало, позже, с появлением лейкоцитов, наблюдалось некоторое количество фибрина.

Для оценки времени, прошедшего между началом пневмонии и смертью, мы полагаемся на клинициста. Это часто бывает довольно сложно, поскольку при первичном заболевании дыхательных путей, таком как эпидемический грипп, очень трудно определить момент перехода от воспалительного процесса в верхних дыхательных путях к воспалительному процессу в легочной ткани. Во многих случаях, когда с самого начала наблюдалось сильное истощение и все признаки выраженной интоксикации, клинические проявления локализованных процессов, происходящих в дыхательной системе, были очень слабо выражены и часто протекали незаметно. В четырех из наших случаев казалось, что легочные проявления появились с первым внезапным и тяжелым приступом гриппа. С другой стороны, клинические признаки и симптомы поражения легких отличались от признаков явной долевой пневмонии. Исходя из нашего опыта при вскрытии, мы можем сказать, что в случаях эпидемической пневмонии, когда присутствуют признаки уплотнения легких, подобные признакам истинной долевой пневмонии, предшествовал период легочного поражения, который остался незамеченным клиницистом. Чтобы более четко сформулировать этот случай, в то время как при долевой пневмонии стадия застойных явлений, предшествующая стадии красной гепатизации, не дает никаких признаков, по которым клиницист мог бы определить время ее начала или время перехода к следующей стадии, и, кроме того, стадия застойных явлений длится недолго, всего несколько часов, то эта стадия при эпидемическом гриппе, хотя и столь же неопределенная в своих клинических

проявлениях, значительно более продолжительна и длится не только несколько часов, но даже несколько дней. Именно это состояние легких трудно или даже невозможно распознать у живого человека. Встречаются все его степени, и врач может только приблизительно предположить, исходя из всех имеющихся данных, период, когда в легких началось воспаление с явным экссудатом. Поскольку общая продолжительность заболевания в ряде случаев составляла всего три, четыре и пять дней, в то время как в начале ничего не указывало на поражение легких, мы можем приблизительно оценить, по крайней мере, продолжительность легочного состояния (). Это позволяет дать относительную оценку характера поражений, присутствующих в разные периоды времени. Выдающимся открытием, как мы еще обсудим, было то, что на легкие в первую очередь воздействовала явная и своеобразная легочная реакция, которая проявлялась в периоды, отличные от тех, когда развивалась явная долевая пневмония.

Мы были неоднократно удивлены тем, что смерть наступала на стадии острого застойного состояния с некоторым кровоизлиянием и воспалительным отеком легких и при отсутствии каких-либо признаков серой гепатизации или гнойной инфильтрации. Во многих из этих случаев пораженные участки легких, хотя и были тяжелыми и отечными, все еще частично содержали воздух, и степень поражения легких была недостаточной, с точки зрения механического вмешательства, чтобы объяснить тяжесть клинических симптомов и летальный исход. Это, должно быть, произвело впечатление на всех, кто занимался вскрытиями во время острой эпидемии. Это сразу же наводит на мысль, что, по крайней мере, в некоторых случаях поражение легких, насколько оно вызывало неработоспособность внешней дыхательной системы, не было единственной или даже важной причиной смерти, но что состояние интоксикации, подтверждаемое признаками повреждения мышц, крови и почек, является важным фактором опасности при этом заболевании.

Мы кратко опишем важные легочные находки, с которыми мы столкнулись на последующих стадиях гриппа-пневмонии. Мы надеемся, что это прояснит интерпретацию патологии легочного поражения эпидемии, как мы ее наблюдали.

Самым ранним легочным поражением, с которым мы столкнулись, было застойное воспалительное отек и кровоизлияние. Эти три состояния обычно присутствовали одновременно и достигали максимальной интенсивности во всех случаях смерти в течение первых четырех дней заболевания. В этот ранний период эти проявления воспаления не сопровождалось явной красной или серой гепатизацией, как это обычно ожидается. Повреждения сильно различались по интенсивности, отек всегда был очень выраженным, в то время как кровоизлияние варьировалось от диффузного проникновения в пораженную долю или, в дополнение к этому, локализовалось в массивных скоплениях диаметром четыре или пять сантиметров и обычно занимало центральные части долей. Мы видели несколько кровоизлияний, расположенных в непосредственной близости друг от друга (), с сливающимися границами, что приводило к более обширному центральному поражению. В областях, где кровоизлияние и воспалительный отек были диффузными, воздух все еще присутствовал в легочной ткани, иногда в таком количестве, что легочная ткань могла плавать на воде, но чаще в количестве, достаточном только для подвешивания ткани на различной глубине. При давлении мелкие пузырьки воздуха были заметны среди окрашенной кровью жидкости. Острая компенсаторная эмфизема часто занимала передние границы долей или образовывала интерстициальные пузырьки под плеврой. Количество жидкости, воспалительного отека и кровоизлияния, содержащегося в этих объемных долях, часто было очень удивительным. При сдавливании доля теряла жидкость с такой легкостью, как губка. В одном случае из нижней доли мы выжали 700 кубических сантиметров

прозрачного кровоподтекающего экссудата. Острая эмфизема, которая может появиться внезапно, является

ТАБЛИЦА VIII

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

СТЕПЕНЬ ПОРАЖЕНИЯ	+	++	+++	Всего
Левая верхняя доля	10	6	7	23
Левая нижняя доля	4	10	17	31
Правая верхняя доля	12	8	9	29
Правая средняя доля	10	9	4	23
Правая нижняя доля	5	9	18	3

В 18 случаях (56 %) все доли были одновременно поражены пневмонией различной степени тяжести.

иногда в довольно заметной степени. Она может появляться на очень ранней стадии заболевания. Мы не встречали ни одного случая, когда эмфизема легких приводила к разрыву альвеол и интерстициальной инфильтрации воздуха через легкие, средостение, шею и подкожные ткани. Различные авторы сообщают о некоторых очень заметных случаях, когда эта эмфизема была поразительной степени, приводящей к крепитационной инфильтрации по всему средостению, шее и подкожным тканям над грудной клеткой и брюшной полостью вплоть до лобка. Более легкая степень эмфиземы состояла в основном из аномального расширения воздушных мешочков, которые не были инфильтрированы экссудатом и которые, вероятно, в некоторой степени препятствовали проникновению воспалительной жидкости в определенные области (). Эти эмфизематозные области можно было легко распознать невооруженным глазом вдоль передних границ легких, а также между пораженными участками легких.

Эти легкие, пораженные ранним серозным и геморрагическим экссудатом, значительно различались по внешнему виду в зависимости от регионального и количественного поражения. Как видно из таблицы VIII, нижние доли чаще были заняты массивным экссудатом, чем верхние, и обычно поражалось несколько долей. Еще более примечательным является тот факт, что в 56 % случаев все доли были одновременно поражены в той или иной степени реакцией (пневмонией). При осложненном гриппе с пневмонией Гудпастер и Бернетт обнаружили воспалительную реакцию в обоих легких, в той или иной степени затрагивающую доли с каждой стороны. Чаще всего это поражение имело лобарное распределение в одной или двух долях с лобулярным или пятнистым расположением экссудата в одной или нескольких оставшихся долях. При лобарном распределении пораженная доля была максимально растянута, а плевра плотно натянута над легочной тканью, которая, наполненная жидкостью, была не твердой, а дряблой. Легкое можно было сдавить пальцем и придать ему различные формы. На первый взгляд эта дряблая, тяжелая легочная ткань напоминала водонаполненное легкое, которое встречается при заболеваниях почек или нарушении кровообращения. Более тщательный анализ, особенно при разрезании легкого, показал совершенно иной характер.

В тех случаях, когда воспалительный отек сопровождался значительным очаговым кровоизлиянием, его распределение было узелковым и напоминало геморрагическую пневмонию при чуме. Именно этот признак привел к предположению, что пандемия была вызвана не гриппом, а, возможно, инфекцией, связанной с восточной чумой. Узловые кровоизлияния иногда занимали площадь от размера грецкого ореха до размера

мяча для гольфа и были локализованы среди относительно слабо пораженной легочной ткани, создавая резкий контраст между пораженной и относительно нормальной тканью. После извлечения легкого из тела и частичного коллапса аэрированных тканей эти узелки стали еще более заметными. Чем больше было кровоизлияние в этих областях, тем более твердой становилась пораженная ткань. Такое спорадическое распределение геморрагических очагов () наблюдалось в двух наиболее тяжелых и быстро приведших к летальному исходу случаях. Оба этих человека умерли в течение 48 часов с момента появления легочных симптомов. В этих двух случаях мы не считаем, что легочные поражения длились более 36 часов, но, учитывая сложность оценки момента появления легочных симптомов, мы даем приблизительную оценку этого времени.

Помимо стадий застойных явлений, отека и кровоизлияния в первые дни развития легочных поражений, мы обнаружили, что они встречаются практически на всех стадиях летальных исходов либо в виде остатков первоначальных реакций, которые не были полностью уничтожены последующим гнойным процессом, либо, как это часто встречалось, в виде новых реакций, возникших в других областях легких, так что у одного и того же пациента можно было определить воспалительные реакции разных стадий развития. Я не припомню ни одного вскрытия тела пациента, умершего в остром периоде, которое не показало бы признаков некоторых участков, находящихся на стадии этой ранней острой реакции. Естественно, что в тех случаях, когда рассасывание в легких хорошо продвинулось, все следы воспалительного экссудата различного рода удаляются, и когда такие пациенты с рассосавшейся пневмонией умирают от последующих осложнений, вышеуказанные выводы не подтверждаются. Однако мы ограничиваем наше заявление выводами по случаям смерти в острой фазе.

Ранее мы уже указывали, что отек, наблюдаемый на ранних стадиях реакции, следует рассматривать как воспалительный отек или, лучше, как истинный серозный экссудат, и его не следует путать с транссудацией жидкости при невоспалительных состояниях. Мы несколько раз собирали жидкость, выделяющуюся из пропитанных влагой легких, и проводили некоторые исследования ее химических свойств. Сразу же возникает трудность в отделении материалов, возникающих в результате клеточной дегенерации, от естественных компонентов серозного экссудата. Нам не удалось получить образцы, в которых не было бы застывшей крови, поэтому даже после удаления клеточных компонентов и фибрина продукты разложения не могли быть отделены. Однако анализы позволили отличить этот экссудат от транссудата, наблюдаемого при заболеваниях почек и сердца.

В период накопления этой воспалительной жидкости врач часто мог обнаружить обильный водянистый экссудат в легких или даже наблюдать обильное серозное выделение в бронхах и трахее. Иногда количество мокроты было большим. Пенистая серозная жидкость скапливалась в дыхательных путях и периодически откашливалась. В других случаях кровотечение было довольно серьезным, и пациент внезапно выделял несколько глотков или более яркой крови. Это легочное кровотечение не сопровождалось проявлениями, отличными от острой болезни с цианозом у других лиц. Два наиболее острых случая, о которых мы упоминали выше, были именно такого рода: в обоих случаях наблюдалась выраженная кровохарканье с потерей более полулитра крови за раз.

Раннее легочное поражение, которое мы описали, мы назвали острой серозной пневмонией и острой геморрагической пневмонией (или мы могли бы говорить о ней как об острой серогеморрагической пневмонии), и оно является характерным для эпидемического гриппа. Поверхность среза доли, вовлеченной в эту реакцию, влажная, стеклянная, мясистая и сильно сочится кровянистой жидкостью. Она не содержит видимого фибрина и не имеет признаков «клеточной консолидации». Как серозное

воспаление легких, оно является уникальным. Еще одной примечательной особенностью легочного поражения является то, что, проходя через другие стадии, оно никогда не проходит стадию «красной гепатизации». Здесь мы снова видим отличие от пневмококковой пневмонии. Из того, что мы ранее сказали о природе этого раннего острого воспаления легких при данном заболевании, очевидно, что красная гепатизация не имеет места в его процессе. Стадия красной гепатизации достигается только тогда, когда воспалительная реакция сопровождается определенными компонентами в экссудате, которые при коагуляции (отделении фибрина) делают долю сухой и твердой, в то время как имеется достаточное количество эритроцитов и застой, чтобы сохранить темно-красный цвет. Гепатизированное легкое на срезе сухое, более или менее зернистое, содержит фибрин, эритроциты и лейкоциты в альвеолах. Обширный отек необычен, за исключением случаев гипостатической пневмонии, которая в хорошо выраженных случаях имеет некоторое сходство с макроскопическим видом ранней гриппозной пневмонии. Мы не встречали ни одного случая красного мясистого легкого при гриппе, который бы демонстрировал признаки истинной красной гепатизации при макроскопическом исследовании.

Микроскопическое исследование легочной ткани подтвердило наблюдения, сделанные при макроскопическом исследовании. На ранних стадиях гипертонаса () реакция была гораздо более обширной, чем то, что можно было бы назвать бронхопневмонией. Расширение капилляров в альвеолярных стенках занимало диффузные области, варьирующиеся от множественных долек и областей размером в несколько сантиметров до общего диффузного гипертонаса всего доля. Капилляры были расширены до предела, и часто это переполнение сопровождалось утечкой крови или серозной жидкости. Нередко прозрачная серозная жидкость выделялась в интерстициальные ткани альвеолярной стенки и скапливалась в воздушных мешках. Высокое содержание альбумина в этой жидкости было видно по однородной коагуляции, которая происходила при помещении тканей в фиксаторы. Микроскопические срезы таких участков демонстрировали, что коагулят, занимающий альвеолы, представлял собой прозрачное однородное вещество, содержащее относительно мало клеток и внешне напоминающее коллоидный осадок щитовидной железы. Сами альвеолярные стенки были пропитаны жидкостью, так что расширенные ткани и сосуды делали эти структуры толстыми и объемными. В наших собственных наблюдениях нас поразили различия ранней воспалительной реакции от тех, которые обычно наблюдаются при пневмонии. Среди этих различий было количество жидкости, выдавленной в легкие, с относительным отсутствием фибрина. В некоторых случаях фибрин полностью отсутствовал, хотя небольшие количества могли быть обнаружены в отдельных областях. Это наблюдение по количеству фибрина может быть сделано только на ранней стадии заболевания, поскольку после вторичной инфекции различного рода количество фибрина становится переменной величиной, часто превышающей количество, наблюдаемое на ранних стадиях. Это один из моментов, на который старые авторы обращали особое внимание при дифференциации гриппозной пневмонии от других видов. Мы полностью согласны с этим. Трудно сказать, является ли отсутствие фибрина в воспалительном экссудате характеристикой, связанной исключительно с инфекцией *B. influenzae*, но, поскольку это было столь заметным открытием, мы вынуждены уделить ему особое внимание. Конечно, следует понимать, что, как и в случае со всеми другими микроорганизмами, при определенных условиях фибрин будет составлять важную часть экссудата, даже при наличии *B. influenzae*. Это верно для воспалительных реакций менингеальных оболочек, наблюдаемых при инфекциях, вызванных этой бациллой. В условиях эпидемического гриппа, когда поражение легких является заметной и единственной реакцией, этот микроорганизм сам по себе не способен вызвать эту особенность экссудата.

Нередко эта стадия воспалительного отека сопровождалась кровоизлияниями различной степени, от небольших скоплений эритроцитов до полного затопления легочной ткани, что делало ее похожей на красный инфаркт легкого, за исключением того, что альвеолярные стенки по-прежнему демонстрировали активную циркуляцию и живые клетки. Примечательно, что, несмотря на столь интенсивную реакцию, происходившую в легочной ткани, на этой стадии процесса клеточный экссудат практически не наблюдался. В тех случаях, когда в альвеолы вытекало много крови, в сгустках иногда обнаруживались фибриновые нити. В этих ранних случаях в бронхиолах и мелких бронхах обнаруживался экссудат, схожий с экссудатом в альвеолах. Нередко на срезах можно было увидеть сосуды, из которых вытекала красная кровь. Внешний вид сосудистой стенки позволял предположить, что в боковой части капилляра, из которого вытекала кровь, произошло определенное разрыв. Мы не смогли обнаружить жировую или иную дегенерацию в клетках капиллярных стенок. Вероятно, процесс повреждения был слишком острым, чтобы можно было обнаружить продукты дегенерации в выживших клетках.

Геморрагические поражения, существовавшие в течение более длительного периода времени, постепенно демонстрировали различную инфильтрацию блуждающими клетками. Самыми ранними клетками, не относящимися к кровоизлиянию или отеку, появившимися в альвеолах, были мононуклеарные элементы, частично возникающие из альвеолярных стенок и частично поступающие из кровотока. Многочисленные мононуклеарные клетки эпителиального типа, отслаивающиеся от внутренней поверхности альвеол, накапливались в отечной жидкости и кровоизлиянии в течение короткого времени после их появления. Эти клетки появлялись либо в виде скоплений, либо в виде отдельных элементов. Сопровождались они также крупными мононуклеарными клетками, наполненными различным количеством пигмента, который, по-видимому, вышел из лимфатических каналов в стенках альвеол. Последние клетки относятся к блуждающему эндотелиальному типу, которые активно участвуют в фагоцитозе чужеродных веществ и в значительной степени способствуют отложению углерода в легких и лимфатических железах. Третьей мононуклеарной клеткой, появляющейся на ранней стадии реакции, был лимфоцит. Количество и степень распространения этой клетки не были постоянными. Мы видели его в некоторых реакциях, где было очень мало лейкоцитов и где он составлял основную инфильтрирующую клетку альвеолярной стенки или воздушных мешочков. Ранее мы упоминали о его присутствии в воспалительных реакциях бронхов. Здесь мы находим его в ранней реакции в легочной ткани, появляющейся в ходе интенсивной острой реакции. Вскоре после обнаружения этих различных клеточных элементов полиморфноядерные лейкоциты мигрируют большими группами, численно превосходя мононуклеарные клетки. Тем не менее, три вышеупомянутых типа можно распознать в экссудате на последующих стадиях реакций в легких. Крупные макрофаги демонстрируют свои фагоцитарные свойства, поглощая многочисленные эритроциты, лимфоциты и отдельные лейкоциты.

Несложно продемонстрировать, что воспалительная реакция в бронхах и бронхиолах предшествует реакциям в альвеолах. Довольно часто можно обнаружить острый бронхиолит с отслоением эпителия слизистой оболочки и ранним серозным экссудатом, расположенным среди легочной паренхимы, не подверженной воздействию каких-либо раздражителей и реакций. Есть все основания полагать, что бактерии достигают легочной ткани, распространяясь вдоль стенок дыхательных трубок и в конечном итоге достигая воздушных мешочков либо в отдаленных концах бронхиол, либо, когда они достигают тонкостенных структур, проникая через них в соседние воздушные мешочки.

Именно в этот ранний период мы можем наблюдать характеристики начального воспалительного экссудата, как мы описали выше. Серозный экссудат и инфильтрация мононуклеарными клетками появляются на ранней стадии, при этом внимание привлекает отсутствие фибрина. Вместо фибрина в ряде случаев появляется своеобразное вещество гиалинового характера, которое прилипает к границам воздушных мешочков, образуя довольно толстую слоистую структуру, внутри которой не наблюдается образования нитей. Иногда в этом гиалиновом веществе находится несколько клеток. Некоторые называют его разновидностью фибрина. Однако мы обнаружили, что он не дает окрашивания, характерного для фибрина, и, по-видимому, не имеет того же состава. Эти массы плотно прирастают к стенкам альвеол, и их границы часто неразличимы. Частично этот материал, по-видимому, состоит из некротических клеток перегородки, которые ранее подверглись отеку и нарушению кровообращения (). В ряде случаев мы обнаружили гиалиновые тромбозы мелких капилляров с более или менее выраженным некрозом альвеолярной перегородки. Иногда перегородка была полностью разрушена, так что соседние воздушные мешки разделяла только толстая гиалиновая масса. Этот гиалиновый некроз частично напоминает поверхностный некроз, который наблюдался вдоль границ оголенных бронхов. Однако это больше, чем некроз клеток, составляющих этот осадок, поскольку объем накопленного материала намного превышает тот, который мог бы образоваться только из клеток ткани. Эти гиалиновые массы никогда не обнаруживались на альвеолярной стенке с неповрежденной выстилкой, но всегда сопровождалась потерей клеток выстилки и более или менее значительным разрушением самой стенки. Что касается природы гиалинового осадка, который откладывается в ламеллах, то мы не знаем. Иногда из этих гиалиновых отложений появляются фибриновые нити, которые распространяются среди экссудата в воздушном мешке. Однако нельзя предполагать, что фибрин и гиалиновый материал имеют какое-либо отношение друг к другу, поскольку их химические характеристики (и способ отложения) кажутся совершенно разными. Некоторые предполагают, что этот гиалиновый материал представляет собой несовершенный сформированный фибрин, который образовал желеобразный сгусток, не обладающий свойством образовывать обычные нити.

Важно понимать, что отложение этих гиалиновых структур указывает на серьезное повреждение альвеолярных стенок, которое обычно не наблюдается при обычной пневмонии.

В разных областях одного и того же легкого эти компоненты раннего экссудата могут наблюдаться в любых пропорциях смеси. Каждый из элементов экссудата может в значительной степени затмевать другие и заметно изменять внешний вид поражений. Однако, в целом, воспалительный отек и кровоизлияние, занимающие большую часть экссудата в легких, отсутствие выраженной лейкоцитарной реакции, а также отсутствие характерной фибринозной сетки в альвеолах придают ранней гриппозной пневмонии характер, отличный от того, который мы обычно наблюдаем.

Именно на этой ранней стадии реакции гриппозные бациллы могут быть обнаружены в структурах легких. Распределение бактерий не является равномерным. Скопления этих мелких бацилл обнаруживаются в альвеолах с нерегулярными интервалами, причем многие из воздушных мешочков, содержащих много экссудата, совершенно свободны от микроорганизмов. При наличии бактерии появлялись в виде плотно сгруппированных скоплений, свободно лежащих между клетками экссудата (), но также и в виде определенных количеств, включенных в крупные мононуклеарные клетки. В некоторых областях наблюдались только организмы типа гриппозных бацилл, в то время как в других, особенно там, где экссудат приобретал гнойный характер, также обнаруживались другие бактерии, такие как стрептококки, стафилококки и микрококки катаральные.

Легкие — вторичная стадия

После первичной реакции в легких, описанной выше, в разные периоды времени появляется вторичная реакция. При этой реакции воспалительный экссудат больше похож на реакции, наблюдаемые при обычной долево́й, дольчатой и пневмококковой пневмонии, но не идентичен им. В то время как в ранний период реакция в основном представляет собой серозный и геморрагический экссудат, сопровождающийся характерными гиалиновыми отложениями вдоль внутренних границ альвеол, позднее наблюдается изменение качества экссудата с накоплением большего количества клеточных элементов и некоторого количества фибрина. Внешний вид пораженной ткани значительно меняется. Легочная ткань теряет вес, но становится более плотной. Легкое содержит меньше жидкости, поверхности среза более сухие, а цвет реакции меняется с темного, переполненного крови, на все оттенки красного и серого. Это изменение от вялой и мокрой пневмонии к более четкому типу уплотнения происходит в ранее пораженных областях и не наблюдается в тех участках легких, которые избежали ранней реакции. Серое уплотнение, по-видимому, является либо стадией гриппозной пневмонии, либо новой реакцией, добавившейся к легочным поражениям, вызванным первичным инфицированием.

Иногда трудно распознать начало этой пневмонической стадии, поскольку серый цвет не появляется даже при наличии довольно большого количества клеточного экссудата. Количество кровоизлияния, которое изначально находилось в пораженных областях в течение длительного времени, затмевает цвет клеточного экссудата. Это также верно для признаков, которые могут быть вызваны присутствием фибрина. Небольшие количества фибрина, рассеянные по переполненным и отечным легким, нелегко распознать, и начало этой вторичной реакции также легко упустить из виду, если полагаться на признаки уплотнения. Более или менее твердый экссудат может занимать дряблые легкие, не позволяя оценить его присутствие в макроскопическом образце. Однако, когда отложение достигает достаточного количества, чтобы изменить цвет пораженной доли и изменить ее консистенцию, распознать происходящие изменения не составляет большого труда. Самое раннее развитие этого изменения в воспалительной реакции наблюдалось на четвертый день. В большинстве случаев серый цвет и консолидация появлялись примерно на шестой день. Однако в нескольких случаях мы наблюдали геморрагические поражения уже на седьмой и восьмой день, когда было невозможно распознать серый оттенок экссудата или характер гранулярной консолидации пораженного легкого.

Реакция естественным образом напоминает стадию серой гепатизации, которую мы хорошо знаем по обычной пневмококковой пневмонии, и с точки зрения цвета и более значительного уплотнения легочной ткани мы могли бы говорить о ней как о такой. Здесь, однако, ее необходимо четко отличать от серой гепатизации при обычной пневмонии. Это вторичное поражение при гриппозной пневмонии имеет мало общего с истинной долево́й пневмонией, кроме цвета и развития уплотнения. Оно никогда не бывает столь четким, как в последнем случае, и степень «серой гепатизации» не распределяется равномерно по пораженной доле. Одна часть доли будет иметь диффузный серый оттенок, в то время как в других частях в поздней стадии реакции выделяются более четкие дольчатые или пятнистые области. Нет ни однородности поражения доли, ни такого регулярного распределения, как при бронхопневмонии. Кроме того, характер уплотнения значительно отличается, проявляясь в виде разнообразных оттенков красного и серого, а поверхность среза не соответствует картине сухого зернистого уплотнения при нашей эндемической болезни. Серые области находятся в различной степени влажности и выделяют слизистую жидкость на поверхности среза. На поздних стадиях этот экссудат наиболее обильный и напоминает

липкий гной. По своему внешнему виду он напоминает нас о характере, наблюдаемом при неразрешенной пневмонии, а также при пневмониях, вызванных пневмококком слизистым (*Pneumococcus mucosus*) и *B. mucosus* () *capsulatus*. Поэтому мы бы избегали использования термина «серая гепатизация» и вместо него, как подтверждают данные микроскопического исследования, использовали бы термин «*гнойная пневмония*».

Есть еще три признака, которые отличают эту серую стадию от обычной пневмонии: (1) неравномерное распределение, (2) рыхлость пораженной ткани и (3) интерстициальная реакция. Мы никогда не наблюдали такой неравномерности в распределении серой стадии пневмонии, как в случае острого гриппа с пневмонией. Все типы поражения долей встречаются в разных случаях, а иногда даже в одном и том же случае. Наименее частым типом была бронхопневмония в ее истинной форме. Бронхопневмония, которую мы наблюдаем у детей и в случаях после кори, обычно довольно равномерно распространяется по нескольким долям, а размер отдельных очагов примерно соответствует размеру горошины. Мелкий бронх можно распознать примерно в центре поражения. В этих случаях в легочной ткани можно увидеть множество небольших опухших участков, которые имеют зернистую, сухую и серую поверхность. В отличие от этого, пятнистое распределение серой стадии гриппозной пневмонии не имело регулярности ни по размеру участков, ни по распределению. В доле может быть одно или несколько пятен. Пятна могут быть распределены в одной части доли больше, чем в другой. Кроме того, области не всегда окружают мелкие бронхи, но затрагивают конечную часть, так что чаще всего поражается весь долек. Чаще всего встречается лобулярный тип, а не перибронхиальный, и часто примечательно, насколько резко серый долек отделен от окружающей переполненной легочной ткани. В нескольких случаях мы наблюдали, что одна долька находилась в серой стадии, в то время как остальная часть доли была в серозном и геморрагическом состоянии. Однако чаще всего в прогрессирующем воспалительном процессе наблюдается тесная связь между несколькими дольками. Такие дольки имеют характерные географические пятна или конфигурацию в виде листочков. В зависимости от количества вовлеченных долек, степень серого изменения в долях принимала более или менее долевое распределение. Не было единого положения для этого пневмонического состояния, иногда появляющегося в периферических тканях легких, а иногда располагающегося в центре с менее затронутыми или менее прогрессирующими воспалительными реакциями вокруг него. Тем не менее, серая стадия появлялась быстрее в нижней доле, чем в верхней, и нередко это состояние появлялось довольно рано в верхней задней части нижних долей. Последнее положение является тем, которое клиницист признает при жизни как одно из самых ранних проявлений пневмонии (). Многие сообщают, что первые физические признаки уплотнения обнаруживаются вблизи нижних углов лопаток.

Нет сомнений в том, что характер пневмонического процесса при эпидемическом гриппе был не одинаковым во всех местностях. Немало специалистов сообщали о значительной доле легочных поражений в виде явной бронхопневмонии с интерстициальным гнойным процессом. Выраженной реакцией был небольшой ограниченный желтый очаг вокруг бронхиол, из которого можно было выжать каплю гноя. Эти очаги размером с горошину были рассеяны по нескольким или всем долям. Именно этот тип реакции, по-видимому, развивается путем прямого распространения через стенки бронхов и остается довольно локализованным в альвеолах вокруг этих трубок. Эта реакция, по-видимому, является гнойной с самого начала и не проходит через стадии, которые мы описали выше. В экссудате присутствует больше или меньше фибрина, но обычно не в том количестве, которое наблюдается при долевого пневмонии. Эти поражения очень похожи на те, которые наблюдаются при посткоревой пневмонии, и, как утверждается, являются результатом действия того же агента — гемолитического

стрептококка. Мы наблюдали поражение такого рода только в одном случае. Небольшие участки бронхопневмонии были ограничены левой нижней долей и нижней частью верхней доли. Каждый участок был размером с горошину, имел довольно яркий желтый цвет и резко контрастировал с фоном острой серогеморрагической пневмонии. Дальнейшее развитие этих интерстициальных гнойных бронхопневмоний похоже на развитие кори, при которой наблюдается тенденция к организации пневмонии. Невозможно переоценить важность гемолитического стрептококка в вызывании гнойных интерстициальных поражений легких (а также других органов). Наше внимание привлекает не столько тип реакции в острой стадии, сколько характер процесса заживления. Более чем вероятно, что организующиеся пневмонии при гриппе, не только этого ярко выраженного бронхиального типа, но и лобулярного, сливающегося и долевого, сопровождались стрептококковой инфекцией. Более подробное обсуждение этого типа пневмонии приводится МакКаллумом.

Наш опыт вскрытий привел нас к выводу, что определенные клинические признаки пневмонии связаны с развитием этой серой консолидации легких. Легочная ткань приобретает характерные признаки (), которые позволяют распознать физические признаки. Ткань становится более плотной и лучше проводит бронхиальные звуки. Это не относится к ранним стадиям, когда воспалительный процесс ограничен легочной тканью, которая все еще частично крепитационна, и когда так называемое уплотнение вызвано воспалительным отеком, а не более плотным фибринозным и клеточным экссудатом. При изменчивом распределении серого поражения неудивительно, что возникают клинические трудности с определением границ или даже обнаружением уплотненных тканей.

Как только доли приобретают этот серый характер и с прогрессирующим развитием острой интерстициальной гнойной пневмонии, легочная ткань становится рыхлой. Все степени дряблости могут сохраняться, и на ранних стадиях, когда клеточный экссудат накапливается, изменяя цвет легкого, можно распознать небольшие отклонения от жесткого характера легочной ткани. Однако когда часть доли приобретает настоящий серый характер, ткань становится настолько мягкой, что с ней трудно обращаться, не повредив ее. Большой палец можно вдавливать в серую массу, и гной будет вытекать вокруг вдавленной фаланги. Консистенция на поздних стадиях напоминает мякоть при остром сплените. При разрезании таких долей практически невозможно получить срезы тканей, поскольку их собственный вес часто разрушает такой сегмент. Если оставить их на столе на несколько минут, поверхность среза покрывается грязно-желтым слизистым налетом, представляющим собой гной и продукты распада легких. Строма и альвеолярные ткани сами вовлечены в воспалительный процесс, и многие из них подверглись полному или частичному разрушению, так что они оказывают лишь небольшое сопротивление давлению и служат плохой поддерживающей стромой для легочных тканей. Реакция, которая произошла в легком, вызвавшая как серый цвет, так и разрушение тканей, является, по сути, активной гнойной реакцией. Неудивительно, что можно обнаружить не только гнойное поражение, при котором клеточный экссудат занимает воздушные мешки и их стенки, но и более позднюю стадию, приводящую к разрушению тканей до такой степени, что образуются абсцессные полости. Мы сталкивались с такими случаями несколько раз, некоторые из них были небольшими, а другие достигали нескольких сантиметров в диаметре. Абсцесс больших размеров с разрушительным процессом, затрагивающим окружающие ткани, который можно было бы назвать гангреной, был наблюден доктором Макминсом в одном из его случаев. Лобарное распространение гнойного поражения происходит там, где несколько вовлеченных долек слились по периферии или где произошло гнойное наполнение тканей в результате этой бурной поздней реакции.

Сразу же возникает вопрос, является ли эта серая стадия лишь поздним проявлением того, о чем мы ранее говорили как о гриппозной пневмонии, или же это состояние накладывается на то, что может начинаться как гриппозная пневмония, но заканчивается легочным воспалением со смешанной инфекцией. Д-р Холман не смог продемонстрировать достаточную разницу в бактериологии долей на серой стадии по сравнению с ранней острой стадией, чтобы утверждать, что флора изменяется в определенный момент в ходе развития заболевания у отдельных пациентов. Возможно, и есть некоторые доказательства в поддержку этого, что ранние стадии пневмонического процесса представляют собой реакцию на грибок гриппа и что в течение этого периода реакция является довольно однородной и схожей в связи с тем, что эта инфекция имеет короткий инкубационный период и высокую патогенность. В таком случае конкретный микроорганизм может вызвать свою собственную особую реакцию, прежде чем другие организмы, с которыми он связан, имеют возможность нанести вред. Однако впоследствии эти вторичные организмы навязывают свои особые реакции измененному легкому, вызывая воспалительное поражение, которое отличается от предыдущей реакции, а также от реакции, обычно вызываемой этими организмами на относительно здоровых тканях. Трудно объяснить очень неравномерное распределение серых поражений, опираясь только на грибок гриппа или на особенности вторичной инфекции. Эти серые поражения полностью лишены характерных признаков, что отличает их от других известных нам типов пневмонии.

Следует особо подчеркнуть эту особенность в распределении и протяженности поражений в долях; также важно оценить разницу во внешнем виде этих серых участков по сравнению с истинной долевой или бронхопневмонией.

Наконец, есть еще один момент, в котором эта стадия пневмонического процесса отличается от стадии пневмококковой долевой пневмонии. При явной долевой пневмонии реакции, происходящие в пораженной части легкого, довольно однородны во всех ее частях. Стадия красной гепатизации занимает примерно тот объем легкого, который впоследствии проявляется в состоянии серой гепатизации. Другими словами, всем областям, которые выглядят серыми, предшествует эта своеобразная красная консолидация, и вся область, занятая красной гепатизацией, пройдет через фазы серой гепатизации, прежде чем перейти в конечную стадию разрешения.

С другой стороны, при гриппозной пневмонии события, происходящие в данной доле, не являются однородными, и одновременно могут быть распознаны различные стадии и степени воспалительной реакции, некоторые из которых выглядят красными, некоторые — застойными, некоторые — залитыми кровью при кровоизлиянии, а другие — гнойными инфильтратами, проявляющимися в виде серых пятен на красном фоне. Не только различные реакции в пределах одной доли не демонстрируют одинаковую степень интенсивности и одинаковые стадии или время вовлечения, но мы также обнаруживаем, что не все красные и геморрагические области обязательно проходят через серые стадии. Иногда действительно весь легкий вступает в гнойную фазу, и если это достигает крайней степени, то почти наверняка развиваются абсцесс и гангрена. Но часто гнойная инфильтрация занимает только несколько или разрозненных долек, и разрешение может произойти в легком, где большая часть долей занята воспалительным отеком и кровоизлиянием и никогда не была действительно уплотнена клеточным и фибринозным экссудатом. Эта особенность, заключающаяся в том, что пораженные ткани легких не обязательно проходят через последовательность событий, которая обычно наблюдается при явной долевой пневмонии, настолько характерна, что очень четко дифференцирует характер воспалительной реакции. Возможно, это является признаком неравномерного распределения микроорганизмов и того, что первая инфекция, предположительно вызванная *бациллой гриппа*, была гораздо более диффузной и обширной, чем вторичная инфекция, вызванная бактериями, которые, распространяясь по бронхиальному дереву, более или менее локализуются в наиболее пораженных долях. Невозможно утверждать, что грипп-пневмония имеет такие же четкие и резкие стадии, как пневмококковая долевая пневмония.

В период интенсивной гнойной реакции в определенных частях легких внутренние структуры в этой области также участвуют в повреждении и реакции. Гнойная инфильтрация не только занимает альвеолярные стенки, но и распространяется через ткани бронхиол, артерий и вен. Полиморфоядерные лейкоциты, по-видимому, мигрируют во всю паренхиму, что указывает на некоторое повреждение в результате бактериальной инвазии. В более чем одном случае () мы наблюдали частичный или неполный тромбоз артериол и капилляров, стенки которых демонстрировали острую гнойную реакцию. Некоторые из этих тромбозов имеют важное значение, поскольку связаны с нарушением кровоснабжения, которое не компенсируется адекватным анастомозом. В области нарушений кровообращения обнаруживаются некроз, небольшие участки гангрены и абсцессы. Именно в этот период заболевания, когда бронхи и их разветвления содержат гной или слизисто-гнойную жидкость, экссудат из альвеол легко попадает в дыхательные пути и, смешиваясь со слизью из этих путей, образует вязкую выделения.

Наличие большого количества экссудата в бронхах приводило к необычному выпячиванию этих структур. Это было особенно характерно для гнойной стадии реакции, когда из разрезанных бронхиол вытекали капли липкой гнойной жидкости. Несколько раз у нас возникало желание говорить об этом как о бронхоэктазии, но из-за интенсивной

воспалительной реакции, занимавшей стенку бронхов и изменявшей ее контур, мы избегали этого диагноза. Однако в одном случае поражение было безошибочно диагностировано как бронхоэктазия (). Это был случай гнойной пневмонии (764), закончившийся летальным исходом на девятый день заболевания. Распределение легочных поражений было явно долевым, по-видимому, следуя ходу бронхиального распределения. Бронхи были прослежены в продольном направлении, и были очень заметны нерегулярные выпячивания просвета. Бронхи подверглись выраженной воспалительной реакции, которая также проникла в мышечные ткани трубок. Гудпастер и Бернетт сообщают о двух случаях острого бронхоэктазического синдрома, связанного с абсцессом и изъязвлением бронхов. В нашем случае бронхоэктазия была обнаружена с обеих сторон, но была более выраженной в нижних долях, чем в верхних.

Лимфатические каналы в легочной ткани активно участвуют в обеспечении внутреннего дренажа соседних грудных желез. Лимфатические сосуды часто были заполнены лейкоцитами и различным количеством сыворотки. На этой поздней стадии наблюдалось лишь несколько эндотелиальных лейкоцитов, мигрирующих в легкие или из них с грузом пигмента или клеточных остатков. Однако эти мигрирующие эндотелиальные клетки, по-видимому, отрывались от своего нормального положения и вблизи лимфатических узлов или соединительных каналов, где эти клетки склонны локализоваться со своим углеродным пигментом, вновь принимали свою сферическую форму и приобретали миграционные свойства, проникая в близлежащие ткани и рассеиваясь в более рыхлых структурах. Интересно отметить, что эти клетки, несущие пигмент, обычно принимающие латентное существование, когда их цитоплазма переполнена чужеродными частицами, принимают на себя все функции мигрирующих клеток, когда отек тканей изменяет физические свойства, не способствующие стационарному существованию. Затем эти клетки попадают в альвеолы легких, часто выглядя как клетки, которые только недавно забрали свою углеродную нагрузку. Однако, когда условия эксперимента, то есть возникновение воспалительного отека в легких, создаются в тканях человека с сильным антракозом, он в период пневмонии и в течение некоторого времени во время выздоровления выделяет с мокротой большее количество этих клеток, чем когда-либо получается в периоды, когда легкие не затронуты. Мы убеждены, что воспалительные состояния легких способствуют уменьшению общего количества латентных пигментных клеток, присутствующих в пораженных тканях, и таким образом несколько снижают степень антракоза.

Возникла значительная дискуссия относительно правильной номенклатуры для пневмонии или пневмоний, обнаруженных при эпидемическом гриппе. Из некоторых источников поступают сообщения о настоящей доленой пневмонии, из других — о лобулярной или бронхопневмонии, а третьи утверждают, что реакция представляет собой интерстициальную пневмонию с различным распределением. Нам показалось, что общее распределение поражений не является единственным критерием для правильной оценки воспалительных состояний, которые могут возникать в легких. Я считаю, что было достаточно доказано, что пневмонические реакции, возникающие в разных регионах Соединенных Штатов, а также в разных странах, не являются постоянными, если рассматривать их отдельно в свете общей картины, и они также не являются постоянными с точки зрения их бактериологии. Мы считаем, что ранние фазы легочной реакции достаточно постоянны в разных местах и что эта постоянство зависит от общего вируса, который инициирует респираторное поражение, а затем позволяет различным микроорганизмам проникать в качестве вторичных агентов. Вторичные агенты варьируются в зависимости от сообщества, и в зависимости от их природы характер реакции отличается от характера реакции в других местах. Было хорошо продемонстрировано, что в некоторых регионах гемолитический стрептококк является

важным организмом, следующим за первичным повреждением, вызванным первоначальным вирусом. В других местах первостепенное значение имеют пневмококк, стафилококк или *M. catarrhalis*. До настоящего времени не было доказано, что гриппозная палочка не является важным организмом, вызывающим первичную реакцию на и ответственным за появление вторичных инфекций, приводящих к столь разнообразным реакциям в легких. В нашей серии мы встречали лобарные, лобулярные, интерстициальные и бронхопневмонические типы. Мы не наблюдали случаев милиарной бронхиальной реакции, описанной и проиллюстрированной Гудпастуром и Бернеттом и полностью исследованной МакКаллумом. Кроме того, мы не встречали типа гнойного бронхита как характерного поражения, предшествующего поражению легких. Появление гноя в бронхах происходило не на ранней стадии поражения легких, а позже, после того как бронхи и бронхиолы прошли стадии острой, серозной и геморрагической пневмонии и вступали во вторичную стадию с образованием гноя. Поражение легких значительно предшествовало появлению гноя в бронхах. Однако мы не утверждаем, что такая связь между поражением легких и гнойным бронхитом не существует, поскольку есть доказательства того, что в определенных регионах эта последовательность событий была тщательно наблюдаема.

Однако мы не можем соотнести наши выводы с классификацией пневмоний, данной МакКаллумом. Его утверждение о конкретных типах пневмонии как последствии гриппа основано на его заявлении, что «не было представлено удовлетворительных доказательств того, что эпидемический грипп является бактериальной инфекцией. Очевидно, что это общая или системная инфекция, не затрагивающая в особенности дыхательные пути и во многих отношениях аналогичная, как указал Блумфилд, острым экзантематическим заболеваниям». Таким образом, мы сталкиваемся с двумя школами в отношении природы гриппа. Одна утверждает, что эпидемический грипп по сути является заболеванием дыхательной системы, а другая полностью отрицает это.

Я не могу понять аргументы, выдвигаемые в обоснование второй точки зрения.

Классификация пневмоний, предложенная МакКаллумом, была бы ценной, если бы ее можно было применять на практике. Однако мы обнаруживаем, что его описание пневмококковой пневмонии практически не совпадает с общими наблюдениями по поводу эндемической пневмонии, а если это описание применимо только к пневмониям, связанным с гриппом, при которых выделяется только пневмококк, то мы обнаруживаем, что наши собственные наблюдения не совпадают с этим. Картина, предложенная Маккаллумом под этим заголовком, была воспроизведена, когда бактериологические исследования показали наличие других организмов, кроме пневмококка, или их комбинаций. Наиболее характерным из его описаний является описание стрептококковой пневмонии, которая при одиночном присутствии дает совершенно уникальную картину. Однако эта картина в определенной степени модифицируется реакциями, предшествующими появлению стрептококка в легких. Кроме того, представление в качестве характерной картины гриппозной инфекции бронхов наличие густого желтого гноя едва ли является полным, поскольку этот экссудат появлялся только на одной из стадий воспалительного процесса. Интенсивная серозная и геморрагическая реакция, наблюдаемая на ранних стадиях этого типа инфекции, является более уникальной, чем наличие гноя, который появляется несколько позже и может возникать при инфекциях, отличных от *B. influenzae*. В патологии давно существует надежда на то, что по характеру реакции ткани можно будет установить природу инфицирующего агента. До настоящего времени это было возможно только с очень небольшим количеством типов бактерий.

Легкие — стадия разрешения

Удаление инфекции и воспалительного экссудата из легочной ткани происходит медленно. Клинически легочный процесс заканчивается лизисом, и довольно необычно, когда происходит кризис с быстрым исчезновением серьезных проявлений. Трудно получить четкое представление о том, что происходит в каждом отдельном случае выздоровления от гриппозной пневмонии, но если мы понимаем, что может происходить в воспаленной легочной ткани на любой из стадий или при различных видах заболевания, мы можем представить себе изменение характера состояния легких, ведущее к окончательному выздоровлению.

Ранее мы уже отмечали, что на ранней стадии гриппозной пневмонии наблюдаются застой, отек, кровоизлияние и более или менее выраженная лейкоцитарная инфильтрация, и что эта реакция существенно отличается от реакции, наблюдаемой при пневмококковой долевой пневмонии. Поскольку стадии истинной красной гепатизации не наблюдается, стало также очевидным, что эта своеобразная первичная реакция не обязательно переходит в стадию серой консолидации. Разбросанные участки в легких переходят из состояния острой серозной и геморрагической пневмонии в тип гнойной пневмонии, в то время как большая часть оставшейся ткани продолжает находиться в состоянии, наблюдаемом на ранней стадии реакции. Появляется некоторое количество клеточного экссудата, но его недостаточно для развития истинной консолидации. Эта разновидность реакции наблюдается с пятого дня пневмонии и может продолжаться со всеми своими разновидностями до десятого или двенадцатого дня или даже дольше, когда начинается выздоровление от инфекции. Таким образом, стадия разрешения наступает до того, как воспалительная реакция в пораженных долях приобретает общий характер, и мы можем распознать различные степени тяжести и различные стадии воспаления в пределах одной доли. Разрешение, происходящее в такой доле, сопровождается реакциями в разных частях, определяемыми характером предшествующей реакции. Мы обнаружили, что те части, которые не продвинулись дальше стадии отека и кровоизлияния, могут очиститься с исчезновением этого раннего экссудата и его инфекции. В соседней части гнойное воспаление проходит через фазы, несколько отличающиеся от предыдущих, но также ведущие к восстановлению паренхимы и исчезновению воспаления. Было бы неправильно рассматривать разрешение раннего типа воспалительной реакции как несостоявшийся процесс, поскольку еще не ясно, не является ли этот серозный и геморрагический процесс характерным воспалением особого микроорганизма или организмов и что, действуя в одиночку, эти бактерии сами по себе не стимулируют дальнейшую воспалительную реакцию. Следовательно, если верно, что существует своеобразная воспалительная реакция негнойного и нефибринозного характера, то характер разрешения будет несколько отличаться от того, который наблюдается при наличии других компонентов экссудата. Таким образом, становится ясно, что при гриппозной пневмонии не все легкие, вовлеченные в раннюю своеобразную воспалительную реакцию, должны проходить те стадии и реакции, которые мы наблюдаем при пневмококковой долевой пневмонии.

Разрешение, происходящее в областях серозной и геморрагической пневмонии, в основном достигается за счет реабсорбции жидкости, аутолитического распада эритроцитов и определенной степени фагоцитоза эритроцитов и их остатков. Это разрешение происходит довольно быстро, и очищение такой области может произойти за удивительно короткий период времени (). Лейкоциты и эндотелиальные клетки, присутствующие при каждой такой реакции, становятся активными в фагоцитозе бактерий, и мы неоднократно наблюдали, как они заполняются мелкими граммотрицательными бациллами, морфология которых схожа с морфологией В.

influenzae. Эти области содержат лишь небольшое количество бактерий других видов. Экссудат в альвеолярных стенках также имеет простой характер и легко удаляется. Во время острой реакции части альвеолярных стенок могут быть слегка покрыты кровью, серозной жидкостью и мигрирующими клетками, но и они легко удаляются, и ткань быстро восстанавливает свой нормальный характер. Сосудистая и лимфатическая гиперемия снова исчезают, и ткани, которые когда-то были размоченными, возвращаются к нормальному состоянию, не оставляя следов легочной недостаточности. Выстилающий эпителий трахеи, бронхов и альвеол () восстанавливается за счет пролиферации из соседних, менее поврежденных участков.

Если сравнивать эту раннюю стадию гриппозной пневмонии с ранними реакциями эндемической пневмонии, то интересно отметить, с какой легкостью происходит разрешение в первом случае, тогда как во втором случае, по-видимому, необходимо пройти через ряд последующих стадий, прежде чем легкие очистятся от продуктов воспаления. Как мы уже упоминали ранее, ранний экссудат при этих двух типах пневмонии существенно различается: один сопровождается большим количеством фибрина и лейкоцитов, которые присутствуют в небольших количествах в легочном очаге гриппа.

Разрешение других частей вовлеченных долей при гриппе не так легко достигается. В случае прогрессирующего поражения с образованием гноя, занимающего как воздушные мешки, так и ткани легких, исход попыток восстановления неопределен. Полное разрешение с полным исчезновением гнойного экссудата может произойти, как мы видим, во многих других областях, занятых аналогичной реакцией; и в тех случаях, когда гнойная реакция не сопровождается материальным повреждением ткани, восстановление легкого настолько полное, что после выздоровления не остается никаких следов прежнего повреждения, но поскольку гнойная реакция в легком часто бывает более тяжелой степени, чем в этом случае, и происходит определенное разрушение ткани, восстановление не приводит к полному возвращению ткани к прежнему нормальному состоянию. Однако гнойное поражение нередко сопровождается мелкими капиллярными тромбозами, расстройством тканей (), органическим разрушением, даже изменением тканей, приводящим к абсцессу или гангрене, и слишком надеяться на полное восстановление легкого. Мелкие абсцессы, размеры которых варьируются от микроскопических до больших полостей диаметром в несколько сантиметров, не были редкостью в тканях, сильно пораженных гнойной реакцией. Таким образом, в этих областях разрешение может быть достигнуто только путем медленной организации поврежденных частей с окончательным образованием фиброза. Эти фиброзы имеют разную степень выраженности в зависимости от первоначального повреждения. Мы были очень поражены скоростью, с которой может происходить этот процесс организации, и степенью поражения легочной ткани, которая может быть вовлечена в это позднее поражение. В одном из наших случаев мы имеем доказательства выраженного фиброза, присутствующего на двадцать третий день болезни. Пятна регенерации диаметром от одного до четырех сантиметров занимали различные доли легких. Новая фиброзная ткань была хорошо развита, а гнойная реакция в основном исчезла. Фиброз уничтожил нормальную структуру альвеол и бронхиол, оставив только нерегулярные островки эпителия, которые приняли гротескные железистые формы и выглядели как новообразования. Одной из интересных особенностей этих поздних фиброзов, которые занимают различные участки легочной и бронхиальной ткани, является то, что после выздоровления от острых гриппозных поражений пациент примерно на третьей неделе снова переходит в стадию одышки с проявлениями, несоразмерными физическим признакам или конституциональным нарушениям, которые можно определить. Одышка часто является выдающимся признаком, и пациент может умереть в состоянии асфиксии.

Мы наблюдали признаки организации в ранних реакциях, происходящих в участках серого уплотнения. Эта организация легочной ткани происходит в виде интерстициального фиброза и альвеолярной организации. Массы грануляционной ткани разрастаются и занимают просвет воздушных мешочков, в то время как в других случаях новый рост ткани происходит главным образом в альвеолярных стенках, превращая их из тонких перегородок в утолщенные и прочные структуры. В случаях, когда гнойная пневмония присутствовала в течение некоторого времени и некоторые из них имели тенденцию к восстановлению, был обнаружен этот тип восстановления с новым развитием соединительной ткани. Степень фиброза варьировала в значительной степени, и во многих случаях не было признаков того, что обструкция бронхиол произошла в значительной степени. Следовательно, хотя мы полагаем, что в всех случаях, прошедших через гнойную пневмонию, происходит более или менее значительная организация и на легочной ткани остается постоянный след, маловероятно, что степень поражения и окончательного повреждения фиброзом достаточна для серьезного влияния на легочное дыхание. Однако в определенном проценте случаев эта организация и фиброз затрагивают достаточно большую часть легочной паренхимы и бронхиол, чтобы помешать легочной вентиляции.

В тех случаях, когда гнойная пневмония значительно затронула паренхиму, и особенно когда пострадали как крупные, так и мелкие сосудистые каналы, некоторые из них в результате тромбоза, другие в результате склеротического утолщения, нарушение кровообращения может быть достаточно серьезным, чтобы вызвать инфаркт в этой области. Инфаркт обычно занимает саму гнойную область, и при полной окклюзии кровообращения возникающий некроз приводит к появлению картины, отличной от той, которая обычно наблюдается при легочных инфарктах. Эта область может располагаться в периферической части доли или занимать более глубокие части. Инфаркт имеет кремово-белый цвет, довольно однородный, и напоминает по внешнему виду локальную область казеозной пневмонии. Такой вид обусловлен некрозом локальной гнойной консолидации. В некоторых из этих областей быстро образуется полость в результате разжижения экссудата.

Локализация продуктов воспаления не только на поверхности воздушных мешочков, но и в строме альвеол, междолевых трабекулах и вокруг сосудистых каналов указывает на интенсивное воздействие вируса этой болезни. Экссудат в значительной степени указывает на место воздействия раздражителя на ткани, и при гриппе с его разнообразием бактерий в легких это не ограничивается поверхностной мембраной воздушных мешочков. На этой второй стадии реакции гнойный экссудат занимал все структуры пораженной области. Повреждение тканей компонентов наблюдалось в эндотелии капилляров, мышечной ткани бронхиол и артериол, соединительных тканях и эпителии. Бактерии редко обнаруживались в интерстициальных частях, и, по-видимому, повреждение было результатом действия их токсинов.

Таким образом, в целом конечный результат пневмонического процесса при гриппе гораздо более сложен и неопределен, чем при легочной пневмонии (). Разрешение может наступить рано, с очищением от первых продуктов экссудата, или может быть отсрочено в связи с вторичным гнойным процессом, который нередко охватывает несколько долей. Когда разрешение начинается в гнойных областях, конечный результат может быть самым разным, в зависимости от степени повреждения легочной ткани во время гнойного воспаления, и заканчивается либо полным восстановлением, либо легким фиброзом легких, либо переходит в очаговое рубцевание различной степени, достаточное для изменения легочной емкости. В других случаях разрешение задерживается из-за развития абсцесса, инфаркта и гангрены. Здесь конечный результат определяется

объемом ткани, вовлеченной в деструктивный процесс, а также стойкостью, с которой инфицирующие микроорганизмы атакуют местные ткани, и конституциональной сопротивляемостью организма. Лица, у которых разрешение начинается до развития значительной гнойной пневмонии, имеют наибольшие шансы на восстановление нормальных характеристик легких.

Плевра

Воспаление плевры было осложнением, которое варьировалось по степени выраженности и внешнему виду. Нам показалось, что между развитием поражений в легких и появлением воспалительной реакции на поверхности плевры проходит определенный промежуток времени. Хотя мы зафиксировали признаки плевральной реакции в 27 случаях, это не означает, что мы столкнулись с таким количеством плевритов клинической тяжести. В эту группу мы включаем все степени плевральной реакции, от самых незначительных признаков раздражения и легкого притупления поверхности до случаев, когда в полости скапливался явный и выраженный воспалительный экссудат. Во многих случаях мы наблюдали небольшое увеличение количества жидкости в той или иной плевральной полости, при этом макроскопических признаков клеточного или фибринозного экссудата было мало или не было вовсе. Исследование жидкости показало наличие небольшого количества лимфоцитов и эндотелиальных клеток, а срезы поверхности плевры в местах, где при вскрытии наблюдалось небольшое притупление серозной оболочки, показали наличие очень тонкого слоя гиалинового фибрина. Считая эти реакции признаками плеврита, мы зарегистрировали 6 случаев острого фибринозного плеврита, 20 случаев острого серофибринозного плеврита и 1 случай острого фибрино-гнойного плеврита.

Увеличение количества жидкости в плевральных мешках было наиболее распространенным признаком раздражения плевры. Ее количество варьировалось от 50 до 500 кубических сантиметров прозрачной или слегка мутной жидкости. Нередко эта жидкость была окрашена кровью, и непосредственно под плевральной мембраной можно было обнаружить признаки поверхностного кровоизлияния. Эти серозные реакции сопровождали раннюю острую стадию, в то время как кровоизлияние сопровождало ранний период гриппозной пневмонии, когда подобные кровоизлияния обнаруживались в легочной ткани. Плевральные реакции почти полностью ограничивались висцеральной плеврой, и только в очень тяжелых случаях мы наблюдали выраженную воспалительную реакцию с кровоизлиянием на грудной стенке. Гудпастер и Бернетт утверждают, что «обычно наблюдается умеренный серозный выпот в одной или обеих плевральных полостях объемом от 50 до 250 кубических сантиметров. Жидкость прозрачная и имеет цвет кровянистой сыворотки. Поверхности плевры гладкие, блестящие и влажные, хотя иногда на ограниченных участках при отраженном свете можно увидеть тонкий зернистый фибринозный экссудат. Часто на уплотненных участках, особенно на задней поверхности нижних долей, наблюдаются многочисленные мелкие, красные, дискретные или сливные плевральные кровоизлияния». В тех случаях, когда в плевральную полость проникали организмы, отличные от гриппозной палочки, и находились там в течение достаточного времени, чтобы вызвать реакцию, серозный тип экссудата, наблюдавшийся в ранних стадиях поражения, сменялся мутным типом жидкости, сопровождавшимся более или менее значительным отложением фибрина. Был один случай, когда интенсивная реакция с фибрином и лейкоцитами привела к появлению нового типа плеврального экссудата — фибрино-гнойного плеврита или эмпиемы.

Как мы впоследствии узнали, плевриты, развивающиеся на поздних стадиях гриппа, и те, которые сохраняются после прохождения легочного воспаления, как правило, имеют гнойный характер. В бактериологической лаборатории больницы хирургическое отделение привлекло наше внимание к достаточному количеству случаев эмпиемы, возникших после волны эпидемии гриппа. Если бы кто-то основывал свои выводы исключительно на наблюдениях, полученных в операционной, он был бы впечатлен тем фактом, что плеврит, сопровождающий эпидемию гриппа, является гнойным. С другой стороны, если бы кто-то рассматривал исключительно результаты вскрытий, проведенных в течение пяти недель эпидемии (), он пришел бы к мнению, что плеврит имеет очень незначительные последствия и является серозным. Именно эту меняющуюся картину следует иметь в виду. И наш опыт показывает, что в период пика гриппозных поражений легких, когда легочные поражения развиваются так быстро, что мы получаем плевральную реакцию, очень похожую на воспалительные процессы в легких и также содержащую бактерии, не отличающиеся от легочной флоры. Доктор Холман получил гриппозную палочку и другие разновидности из плевры в эти ранние периоды легочного воспаления. Более чем вероятно, что, как и при инфекции легочной ткани, где происходит изменение типа присутствующих бактерий, так и флора плевры изменяется на последующих стадиях легочной реакции. В поздних случаях эмпиемы мы не наблюдали гриппозную палочку. Большинство эмпием содержат гемолитические стрептококки и иногда пневмококки.

Сердце

Во время острой эпидемии и в разгар заболевания было примечательно, как мало случаев сопровождалось поражением сердца. Было общепринятым наблюдением, что даже во время интенсивного течения болезни сердечная деятельность оставалась достаточно стабильной и не указывала на интоксикацию, как можно было бы ожидать, учитывая тяжесть заболевания. Поскольку большинство смертей наступало в течение относительно небольшого числа дней после начала тяжелой инфекции, типом поражения, которое следовало бы искать в сердце, были бы либо бактериальные воспалительные продукты в перикарде, миокарде или эндокарде, либо токсические поражения только мышечной ткани.

В нашей серии мы не встретили ни одного случая перикардита. Это поражение, по опыту других исследователей, также является необычным, и, по-видимому, бактериальное проникновение в эту сумку происходит главным образом при наличии вторичных инфекций, локализующихся в соседней плевре. Нередко наблюдалось небольшое увеличение количества серозной жидкости в сумке, но ни в одном случае это не приводило к гидроперикарду. Жидкость всегда была прозрачной, без признаков фибрина или клеточного экссудата. В семи случаях () отмечались петехиальные кровоизлияния, рассеянные по эпикарду. В большинстве случаев эти мелкие кровоизлияния были рассеяны в небольшом количестве по стенкам желудочков. В одном случае эти точечные кровоизлияния были также обнаружены в миокарде, что указывает на влияние интоксикации не столько на ткани сердца, сколько на более мелкие структуры сосудистых каналов. Это подтверждается также наличием точечных кровоизлияний, ограниченных не одним органом, а различными тканями и структурами в организме.

Более или менее мутное отечное или зернистое изменение мышечных элементов сердца было не редкостью. В 12 случаях оно было достаточно выраженным, чтобы быть легко обнаруженным невооруженным глазом. В других случаях при микроскопическом исследовании также наблюдалось меньшее количество таких изменений. Только в одном

случае дегенерация миокарда была настолько выраженной, что привела к явному и распознаваемому ослаблению мускулатуры. В этом случае вскрытие показало дряблый миокард, который был относительно мягким и легко разрывался, и в котором все камеры сердца были явно расширены. Это был единственный случай, когда мы были убеждены в достаточном влиянии токсического действия на мускулатуру, приведшем к растяжению стенок и нарушению функции.

Однако в ряде других случаев, когда наблюдалась более или менее зернистая дегенерация и мутное отечное состояние, мы обнаружили, что правый желудочек прекращал работу в диастоле, однако объем камеры не увеличивался. Мы бы сделали это различие, говоря о дилатации сердца. Мы встретили 11 случаев, в которых правое сердце умирало в диастоле, но в которых не было никаких признаков чрезмерного расширения правого желудочка. В четырех случаях были признаки старой компенсаторной гипертрофии левого желудочка, в котором полость этой камеры также была немного больше, чем обычно. Однако поражения в этих четырех случаях не имели прямого отношения к результатам гриппозной инфекции. Внешний вид мышечной ткани с умеренной степенью мутного отека указывал на некоторую отечность тканей. В миокарде отек трудно распознать, и мы не стали бы придавать большого значения его наличию в легкой степени.

Микроскопическое исследование миокарда, показывающее мутное отечно, дало обычную картину, наблюдаемую при различных инфекциях. Мышечные волокна показывали мелкое зернистое отложение в своей цитоплазме, а качество окрашивания ткани было несколько изменено. Поперечные полосы были менее отчетливыми, чем обычно, в то время как продольные фибриллы стали более заметными, что не является редкостью. Жировой дегенерации не наблюдалось.

В единственном случае, когда наблюдалось явное и острое расширение желудочков, причину поражения миокарда нельзя было отнести к гриппозной инфекции. Это был случай вторичной стрептококковой бактериемии, возникшей в среднем ухе. Более чем вероятно, что стрептококк был непосредственной причиной острого изменения и ослабления мышц. В ряде случаев мы исследовали ткани пучка Гиса, но не смогли обнаружить каких-либо определенных изменений.

Интересно, что интоксикация, связанная с острым гриппом, избирательно локализуется в определенных мышечных тканях. Ранее мы указывали на интенсивность мышечной дегенерации, происходящей в прямых мышцах живота. Даже в тех случаях, когда эти полосатые произвольные мышцы были заметно поражены, миокард демонстрировал не более чем легкую или умеренную степень мутного отека. Мы можем объяснить это только различием в строении этих мышечных структур, некоторые из которых имеют такой состав, который позволяет локализовать и повредить неизвестное интоксикантное вещество. Не похоже, что причина локализации в определенных тканях каким-либо образом связана с характером кровоснабжения или с активностью этой части.

В трех случаях мы обнаружили воспалительное поражение тканей эндокарда. Во всех случаях оно состояло из легкого острого бородавчатого митрального эндокардита. Поражения были очень небольшими и состояли только из мелкого зернистого отложения, похожего на песчинки, локализованного вдоль края митральных створок. Ни в одном случае створка не была повреждена или выведена из строя. К сожалению, поражение, о котором не было подозрений, было обнаружено после удаления и вскрытия сердца, когда было уже слишком поздно проводить бактериологические анализы. Этот момент вызывает большое сожаление, поскольку очень важно знать, вызываются ли некоторые отдаленные поражения гриппозной палочкой или ее симбиотической флорой.

Большинство авторов мало пишут о поражениях сердца при гриппе. Многие отрицают наличие поражения сердца, некоторые сообщают о редких случаях эндокардита. Уоллис и Кускоу () обнаружили более или менее значительные изменения миокарда, схожие с тем, что обычно описывается как мутное отечное состояние. Они отмечают, что эта реакция ничем не отличается от дегенеративных изменений, возникающих при других типах интоксикации. Киган в серии из 23 вскрытий обнаружил только один случай с острой дилатацией.

Абрахамс, Хэллоуз и Френч имели возможность провести более 400 вскрытий пациентов с гриппом и отмечают редкость случаев дилатации сердца. Незначительная дилатация правого желудочка была обнаружена в нескольких случаях, и ни в одном случае они не обнаружили перикардита или эндокардита. Они комментируют состояние сердца следующим образом: «Наиболее примечательной особенностью сердца является общее отсутствие дилатации. В довольно большой части случаев не было никаких следов дилатации; в значительном числе других случаев наблюдалась некоторая дилатация правой стороны, но она редко была крайней, возможно, достаточной для того, чтобы верхушка сердца формировалась примерно в равной степени правым и левым желудочками. Чаще всего сердце имело нормальные размеры, а верхушка формировалась полностью левым желудочком. Отсутствие дилатации объясняет клиническое отсутствие ортопноэ». В прямом противоречии с вышеуказанными выводами Консультативный совет D. G. M. S., Франция, сообщает о результатах 30 вскрытий пациентов с клиническим гриппом. В 29 из 30 случаев наблюдалась дилатация сердца, в основном правой стороны, но очень часто и левой стороны. В 21 случае был обнаружен миокардит, а в двух — эндокардит. В этом отчете указано, что у этих пациентов были обнаружены признаки перенесенного туберкулеза. Возможно, что состояние пациентов и наличие необычной осложняющей инфекции привели к высокой частоте поражения сердца. Цифры в этой последней серии слишком высоки по сравнению с частотой поражения сердца, обнаруженной большинством других исследователей.

Был отмечен ряд поражений сердца, не связанных с гриппом. Ни у одного из них не было предшествующей истории, но в некоторых случаях это состояние могло повлиять на возникновение дополнительных сердечных проблем. В одном случае наблюдался хронический интерстициальный миокардит ревматического типа, в трех случаях — хронический склеротический митральный эндокардит легкой степени, в одном случае — двустворчатый легочный клапан, а в трех случаях — старые перикардальные спайки, причем в одном случае () наблюдалось полное облитерирование мешка. Овальное отверстие было открытым в шести сердцах.

Артерии

Артерии у этих молодых взрослых были в отличном состоянии, и ни у одного из них мы не наблюдали признаков атеросклероза или лейкозных поражений. С другой стороны, нередко встречались признаки поверхностных жировых полос в интима аорты и некоторых ее крупных ветвей, которые, как полагают, были связаны с острой инфекцией, от которой они умерли. Только в четырех случаях из 32 вскрытий не было обнаружено признаков этих жировых полос. Примерно у половины остальных пациентов эти жировые полосы были незначительными или умеренными, в то время как у остальных эти поражения были особенно заметными и выраженными. Они образовывали линейные отметины на задней стенке аорты, особенно заметные в области межреберных артерий. Передняя стенка была полностью свободна от них. Большая часть этих поражений располагалась в нисходящей грудной аорте и была менее заметна в дуге и брюшной

аорте. Иногда эти жировые полосы распространялись на крупные сосуды шеи и межреберные артерии, а также обнаруживались в коронарных артериях сердца. Их присутствие в артериях брюшных органов наблюдалось редко.

Этот тип поражения обсуждался с точки зрения его этиологии и возможного влияния на истинный атеросклероз. Некоторые считают, что частота его обнаружения при вскрытии трупов свидетельствует о незначительности его присутствия. С этим мы вряд ли можем согласиться. Верно, что наличие этих поражений не лишает аорту возможности выполнять свою функцию главного канала для распределения крови. Поражения довольно поверхностны в интима и вызывают лишь небольшое возвышение поверхности. Степень шероховатости, которую интима представляет для крови, не велика. Тем не менее, наличие этих жировых полос является показателем нарушения метаболизма холестерина в организме. При определенных условиях они появляются при истинной гиперхолестеринемии, которая легко вызывается в экспериментах на животных путем кормления холестерином. В этих условиях различные ткани организма, включая надпочечники, желтое тело, селезенку, печень и артерии, участвуют в локализации холестерина в виде холестерина-эфира в особых клетках, которые были названы фагоцитами холестерина-эфира. Было показано, что метаболизм холестерина у человека довольно легко изменяется, и его содержание в крови может отличаться от нормы. При хронических заболеваниях почек, беременности, диабете, хронических сердечных заболеваниях и атеросклерозе уровень холестерина в крови повышается, в то время как при многих острых инфекционных заболеваниях уровень холестерина в крови значительно снижается. Именно в последних случаях чаще всего возникают жировые полосы в интима. Поэтому в патологии человека мы чаще сталкиваемся с развитием жировых полосок в интима, связанных с гипохолестеринемией, чем с гиперхолестеринемией.

Жировые полосы интимы аорты, о которых мы говорим, являются поражениями, совершенно отличными от истинного эндартериита и атеромы. При осмотре невооруженным глазом поражение имеет жировую природу и напоминает атерому, но отличается от этого хорошо известного поражения тем, что жировые вещества, эфиры холестерина, содержатся в клетках, которые имеют однородный тип и не вызывают реакции в непосредственной близости. Истинная атерома может возникать на определенных уровнях интимы, чаще всего в самой глубокой части, и характеризуется тем, что мы имеем дело с различными жировыми веществами, нейтральным жиром, жирными кислотами, мылом, эфирами холестерина и свободным холестерином, которые находятся между клетками ткани, образуя детрит в результате процесса истинной дегенерации. Возможно, что некоторые поверхностные жировые полосы действительно приводят к образованию небольшой атероматозной области в результате гибели клеток, которые в первую очередь содержат жирные вещества. Однако чаще всего жировые полосы не прогрессируют непосредственно до атеромы, а могут полностью исчезнуть, как мы наблюдали на наших подопытных животных. В других случаях за этими жировыми полосками следует небольшое утолщение поверхности интимы, что приводит к сходству с ранней стадией эндартериита. Мы не считаем, что эти жировые полосы сами по себе приводят к хроническому узловому утолщению аорты, но что должны присутствовать другие факторы, вызывающие слабую воспалительную реакцию.

По-видимому, существует связь между развитием этих жировых полос и изменением метаболизма холестерина, вызванным патологическими изменениями в крови, кортикальной коре надпочечников и, возможно, в печени. Именно в этих условиях, когда эти ткани изменяются, в частности, под воздействием бактериальных токсинов в процессе выраженного мутного отека, возникают эти жировые полосы интимы. Анализы при

других заболеваниях показали, что такие органические изменения приводят к снижению содержания холестерина в крови, при этом не наблюдается ни увеличения его поступления, ни чрезмерного выделения. По-видимому, определенные типы тканей и клеток стимулируются к активности, чтобы стать хранилищами холестерина, который не обрабатывается надлежащим образом надпочечниками и другими органами. Эти клетки интимы, которые становятся активными в поглощении эфиров холестерина, являются типами эндотелиальных клеток, происхождение которых не совсем ясно. В этих поражениях наблюдается, что самые поверхностные клетки интимы не показывают перегрузки жирными соединениями, но что клетки, активные в поглощении, находятся на уровне немного ниже эндотелиальной выстилки и образуют колонии, как будто возникающие в результате активного деления клеток, присутствующих в этих частях. Активной миграции со стороны этих клеток не наблюдается. Они, по-видимому, не отклоняются далеко от места, где они находятся во время острого процесса. Бляшка может увеличиваться за счет пролиферации и, таким образом, увеличивать площадь пораженной области. Однако нам не удалось обнаружить, что эти клетки мигрируют в нижнюю часть интимы или в медию. На данный момент не исключена возможность того, что эти клетки действительно происходят из эндотелия, выстилающего кровеносные сосуды. Если это так, то клетки, по-видимому, принимают на себя функцию, которая обычно не наблюдается в нормальных артериях и не присутствует в эндотелиальных клетках, расположенных непосредственно над жировой бляшкой.

Мы исследовали артериальные системы в случаях острого эпидемического гриппа на предмет воспалительных поражений, расположенных в адвентиции и меди. На данный момент мы их не обнаружили. Несколько лет назад ряд французских авторов сообщили о развитии острых негнойных гриппозных поражений в наружных оболочках артерий (), которые иногда приводили к аневризме. Однако эти случаи произошли в неэпидемические периоды, когда тип гриппа, которым страдал пациент, значительно отличался от того, который наблюдался во время пандемий. Насколько нам известно, ни в одном из зарегистрированных случаев артериита и аневризмы, возникших в этих условиях, не было обнаружено присутствия гриппозных бактерий в артериальном поражении. Возможно, что спорадический грипп сопровождается осложняющими вторичными инфекциями, которые играют важную роль в локализации в артериальной стенке.

Имеются единичные сообщения о возникновении тромбоза сразу после приступа гриппа. Эти тромбозы возникали в различных областях: плечевой, бедренной, брыжеечной и других артериях. Возможно, что развитие глубоких геморрагических поражений мышц конечностей связано с тромбозом. Однако невозможно продемонстрировать в таких кровеносных сосудах наличие тромбированных сосудов, которые предшествовали геморрагическому состоянию. Тем не менее, удалось продемонстрировать капиллярные тромбозы в легких и в подслизистой оболочке бронхов и трахеи. В этих случаях повреждение сосудистых стенок было вызвано действием инфекции, непосредственно окружающей их, и не было связано с процессом, начинающимся в просвете канала. Тип тромбоза в легких, о котором мы упоминали в предыдущем обсуждении, интересен тем, что он не проявляет обычного типа фибринового свертывания, а вместо фибриновых нитей на стенках сосудов отлагается клейкое однородное вещество, в котором красные кровяные тельца вскоре растворяются. Похоже, что эти тромбозы в легких зависят от токсического воздействия на стенку сосуда и его плазменное содержимое.

Тромбозы в венозных каналах встречаются чаще, чем в артериях. Чаще всего поражаются вены нижних конечностей, однако среди множества случаев гриппа это

явление является необычным. Различные тромбозы крупных сосудов обычно возникают как осложнения после гриппа, а не как сопутствующие явления острого заболевания. Возможно, что важную роль играют факторы, отличные от тех, которые присутствуют в острой стадии, и что вирус гриппа не является прямой причиной тромбоза.

Лимфатическая система легких и средостения

Одной из заметных реакций, которая почти всегда присутствовала, была воспалительная реакция, затрагивающая лимфатическую систему грудной клетки. Лимфатические узлы в грудной клетке реагировали выраженной гиперплазией и обычно демонстрировали увеличение, совершенно несоразмерное тому, что обычно наблюдается при долевой пневмонии (). Эти реакции были напрямую связаны с воспалительными процессами в легких и, по-видимому, были пропорциональны воспалению, охватившему ткани, дренируемые этими узлами. В других частях тела лимфатические узлы реагировали слабо, и часто не наблюдалось никаких изменений в лимфатических сосудах брюшной полости, подмышечных впадин и нижних конечностей. Таким образом, системная интоксикация не оказывала влияния на отдаленные лимфатические узлы, и даже присутствие микроорганизмов в кровотоке, по-видимому, не вызывало реакций в этих тканях, кроме как в области грудной клетки. Внутри грудной клетки лимфатическая система участвовала в процессе благодаря присутствию различных бактерий, мигрирующих по лимфатическим каналам, а также благодаря своей активности по удалению продуктов воспаления.

Реакция грудных лимфатических сосудов, включая те, что находятся в легких и средостении, наблюдается на всех стадиях пневмонии. Но при эпидемическом гриппе реакция « » была гораздо более быстрой, появляясь на ранних стадиях и быстро вызывая изменения тканей вдоль каналов и в лимфатических узлах. Лимфатические каналы в период ранней серозной пневмонии расширялись и заполнялись жидкостью с относительно небольшим количеством клеток. Строма, непосредственно окружающая их, становилась отечной, так что в макроскопическом препарате соединительная ткань между дольками легких иногда была легко видна в виде серых нитей. В это время количество этой ткани не увеличивалось и не выступало над уровнем разрезанного легкого. Фиброзная ткань оставалась мягкой и гибкой, но образовывала довольно широкие нити. Когда легочная реакция стала геморрагической, в лимфатических сосудах были обнаружены эритроциты, лейкоциты и крупные мононуклеарные клетки, смешанные с жидкостью. У нас не было возможности определить направление лимфотока из легочной ткани, но было сделано предположение, что, поскольку не было чрезмерной потери серозной жидкости из легких и лимфатических сосудов под плеврой в грудную полость, жидкость дренировалась через каналы, расположенные вокруг бронхов и сосудов. Дополнительным доказательством направления потока были быстрые и сопоставимые реакции, которые происходили в лимфатических железах вдоль этих путей. Железы вокруг бронхов и в области корня легкого увеличивались, краснели и становились сочными. Диаметр желез часто достигал двух с половиной сантиметров. Их капсула была тонкой и растянутой, а железа была довольно мягкой. Многие из них при вскрытии были почти жидкими.

Эта острая гиперплазия лимфатических узлов наблюдалась в 30 из наших случаев. Невозможно указать какой-либо конкретный тип инфекции, ответственный за эти лимфатические поражения. Характер бактерий, присутствующих в этих 30 случаях, значительно различался: в 25 случаях были обнаружены гриппозные бациллы, в 15 — пневмококки, в 18 — стрептококки, в 8 — *M. catarrhalis* и в 17 — стафилококки. Поскольку

легочная реакция была довольно постоянной по определенным характеристикам во всех наших случаях, и поскольку мы считаем, что гриппозные палочки были очень важным фактором в этих реакциях, представляется, что лимфатические реакции являются лишь частью общего воспаления дыхательных органов. Можно также сравнить характер лимфатических изменений с изменениями, происходящими в легочной ткани. Лимфатические сосуды были заполнены жидкостью, которая расширяла все доступные пазухи; лимфатические узлы были отечными, и внутри них часто наблюдались многочисленные мелкие кровоизлияния.

Повреждение в лимфатических узлах после раннего серозного воспаления было негнойного характера. Лимфатические фолликулы утратили свои очертания, а лимфоциты рассеялись по строме, так что не было возможности распознать герминативные центры. Расширенные синусы в лимфатических узлах были заполнены крупными мононуклеарными клетками, похожими на эндотелиальные клетки, а также некоторыми лимфоцитами и лейкоцитами. Впоследствии количество лейкоцитов значительно увеличилось, в результате чего лимфатическая жидкость стала гнойной. В мазках, взятых из крупных лимфатических сосудов, были обнаружены лейкоциты и различные бактерии. Это было особенно характерно для тех случаев, когда легочное поражение само по себе стало гнойным, либо локализовавшись в виде очаговой пневмонии, либо с вовлечением доли. В этих условиях в тканях железы обнаруживались очаги гнойного проникновения, занимавшие области бывших фолликулов и приводившие к некрозу или абсцессу. Там, где в лимфатических узлах обнаруживались такие гнойные реакции и образование абсцессов, в тканях непосредственного окружения реакция была заметно слабой. Не наблюдалось попыток развития гнойной мембраны или грануляционной ткани, хотя это, вероятно, имеет место в случаях выздоровления.

Только в одном случае мы наблюдали развитие своеобразного фиброза вдоль лимфатических каналов, где свежесрезанный срез легкого показывает заметную и приподнятую демаркационную зону () между дольками. Эта реакция была описана МакКаллумом как уникальная для стрептококкового воспаления легких (). Характер экссудата в лимфатических сосудах с большим количеством мононуклеарных клеток и крови не следует считать уникальным для гриппозной пневмонии. Было обнаружено, что при обычной долевой пневмонии, а также при пневмонии, следующей за корью, ранняя легочная реакция сопровождается расширением лимфатических каналов вдоль бронхов, содержащих серозную жидкость, мононуклеарные клетки, кровь и лейкоциты, в то время как иногда также встречается тромбоз, в котором запутываются бактерии. Однако, по-видимому, лимфатические сосуды при эпидемическом гриппе могут легче восстанавливать свой нормальный характер, когда отсутствует стрептококковая инфекция.

В поздних гнойных поражениях легких мы обнаружили расширенные лимфатические каналы, желтое содержимое которых было видно невооруженным глазом. Иногда его можно было проследить на небольшом расстоянии вдоль бронхов в виде узких желтых тяжелей, а при поперечном разрезе он выглядел как мелкие точки рядом с бронхами или сосудами. При нажатии из него могли выделяться мелкие капли гноя, а в тех местах, где фибрин приводил к коагуляции экссудата, из канала можно было извлечь желтую пробку. Эти небольшие пробки напоминали густой экссудат, наблюдаемый в бронхах, и часто вводили в заблуждение при первом осмотре. Распределение гнойных лимфатических масс было крайне неравномерным, занимая только локальные или пятнистые участки в легких, особенно связанные с гнойной сливной пневмонией. В одном случае такая лимфатика, по-видимому, была связана с развитием небольшого абсцесса, расположенного рядом с бронхом.

Невозможно переоценить важность лимфатических сосудов при всех формах пневмонии. Они играют важную роль в дренаже легких во время воспаления. В нормальных легких мы практически не замечаем распределения лимфатических сосудов, за исключением наших наблюдений при антракозе. Но даже в этих условиях, когда в лимфатической системе откладывается много углерода, мы не можем по-настоящему оценить активность лимфатических каналов и узлов во время острого процесса. Бактерии могут быть обнаружены при острых инфекциях легких в жидкости и клетках лимфатических каналов. Менее легко обнаружить бактерии в лимфатических узлах при аналогичных условиях, хотя при возникновении абсцесса их наличие () легко распознается. Перенос бактерий осуществляется не только путем пассивной миграции микроорганизмов в жидкости, которая стекает из легких, но и путем переноса организмов лейкоцитами, которые перемещаются с током. Лишь в редких случаях мы обнаруживали бактерии в блуждающих крупных мононуклеарных клетках, хотя в нескольких случаях мы наблюдали их в клетках, выстилающих пазухи узлов.

Мы не смогли определить, имеет ли воспаление плевры прямое отношение к вовлечению плевральных лимфатических сосудов. В нашей серии случаев плеврит не был характерной чертой заболевания, и во многих случаях степень вовлечения была настолько незначительной, что ее было трудно распознать невооруженным глазом, и она проявлялась лишь незначительной реакцией под микроскопом. Вполне возможно, что наличие бактерий в сложном сплетении лимфатических сосудов под плеврой может быть причиной развития воспаления этой мембраны и таким образом имитировать способ передачи инфекции, наблюдаемый при долевой пневмококковой пневмонии и инфекции стрептококкового типа.

Внутренние органы брюшной полости

Поражения, наблюдавшиеся в брюшных органах, были менее значительными, чем в грудной клетке. Ни в одном из случаев эпидемии не было зарегистрировано кишечного типа заболевания, описанного в предыдущие годы. Изменения, обнаруженные в различных брюшных органах (), сопровождались признаками интоксикации, наблюдавшимися клинически или при вскрытии в других областях тела. Мы не обнаружили никаких доказательств того, что бактерии заболевания локализовались в тканях органов брюшной полости, и это привело нас к выводу, что изменения в морфологии и функции были результатом действия диффузных токсинов. Действие этих токсинов оказывалось либо на паренхиматозные клетки органов, таких как печень и почки, приводя к гранулярной дегенерации, либо на капилляры с развитием точечных или диффузных кровоизлияний, как это наблюдалось в желудке, кишечнике и мочевом пузыре. Отсутствие четко локализованных воспалительных процессов в этих отдаленных тканях, включая брюшные лимфатические сосуды, свидетельствует против вероятности того, что бактериемия играет важную роль в заболевании, вызываемом гриппозным вирусом (). Неоднократно было доказано, что возникают преходящие бактериемии, вызываемые гриппозным бациллом, и что организмы, связанные с этим бациллом, также могут попадать в кровоток. Однако эти состояния являются второстепенными по отношению к заболеванию и должны рассматриваться скорее как осложнения, чем как правило. Следовательно, единичные наблюдения некоторых исследователей о бактериальных воспалительных реакциях в печени и почках не должны рассматриваться как часть эпидемического гриппа, поскольку во многих случаях они отсутствуют. Большинство поражений органов брюшной полости, вероятно, возникают под действием неизвестного токсина в крови.

В *желудке и кишечнике* поражения были двух видов: (1) кровоизлияния и (2) эрозии. Петехиальные кровоизлияния наблюдались в желудке 15 раз, в кишечнике — 4 раза. Эти небольшие точки кровоизлияния, расположенные в слизистой оболочке и подслизистой оболочке, ничем не отличаются от тех, которые наблюдаются при других острых инфекциях и интоксикациях, за исключением того, что склонность к просачиванию крови в просвет органов была более выраженной. Часто мы могли наблюдать наличие свободной и более или менее измененной крови в желудке и кишечнике, и в 12 случаях ее количество было значительным, достаточным для того, чтобы говорить о мелене. Вероятно, что кровотечение происходит не только из областей, видимых невооруженным глазом как петехиальные кровоизлияния, но и из более нормально выглядящей слизистой оболочки желудка и кишечника. Склонность к кровотечению не всегда сопровождалась видимыми изменениями в эпителиальном слое слизистой оболочки, хотя иногда обнаруживались эрозии. Когда наблюдалось кровотечение, кровоизлияние занимало поверхностные слои стромы, вызывая отделение тканей под эпителиальным слоем. Иногда также наблюдалось проникновение в подслизистую оболочку, а в одном случае — в мышечную оболочку. Повреждения были изолированными и спорадическими, но всегда касались небольших капиллярных петель. Нам показалось, что повреждение в первую очередь затрагивало сосудистые ткани и, в частности, эндотелиальные стенки мелких каналов. Воспаления не наблюдалось, и кровотечение было более или менее пассивным, то есть представляло собой медленное сочинение, а не острое кровотечение из-за разрыва.

Вторым типом поражения желудочно-кишечного тракта была эрозия. Она имела характер дефекта слизистой оболочки, обычно множественного, небольшого и хорошо очерченного. Потеря ткани была поверхностной. По своему внешнему виду эти поражения были схожи с теми, которые встречаются в этих частях при других инфекциях, а также с теми, которые описаны Макминсом при экспериментальных инфекциях животных. Эрозии, по-видимому, возникают в процессе мягкого некроза, ограниченного по периферии здоровой тканью и не имеющего тенденции к увеличению. Вероятно, что эти эрозии связаны в своем развитии с петехиальными кровоизлияниями, являясь следствием сосудистых нарушений слизистой оболочки и последующего расщепления поврежденной ткани. Множественные поражения желудка были обнаружены 10 раз, а кишечника — дважды. Наибольшее из них имело диаметр 1,25 см. Они чаще встречаются на задней стенке, чем на передней, и обычно в направлении малой кривизны. Вероятно, что эти дефекты ограничены в своем прогрессировании и легко заживают.

Изменения, происходящие в *печени*, не были заметными. 13 раз наблюдалось мутное отечное состояние, обычно умеренной степени. Все, что можно было обнаружить, — это обычные признаки увеличения органа, выпячивание паренхимы на срезе и тускло-серая поверхность среза. Единственный случай с желтухой был единственным, в котором естественный отток желчи из печени был нарушен из-за отека. Даже в этом случае препятствие оттоку желчи в мелких протоках не было обнаружено при микроскопическом исследовании, как не было и признаков необычного окрашивания печени желчью, что могло бы свидетельствовать о возможном происхождении желтухи в результате необычного гемолиза. Ни в одном случае мы не встретили недавних воспалительных реакций в желчном пузыре или желчных протоках, и у нас нет доказательств того, что микроорганизмы инфекции выводятся из организма этими путями. Мутное отечное состояние печени сопровождалось легким отеком этих тканей в семи случаях; в шести случаях наблюдались очаговые некрозы. Эти очаговые некрозы были похожи по внешнему виду на некрозы, наблюдаемые при брюшном тифе, но встречались в тканях гораздо реже. Только при тщательном исследовании удалось обнаружить единичные серые точки размером с булавочную головку с углубленными

центрами. Чаще всего они встречались в средней зоне дольки и на ранней стадии не сопровождались воспалительной реакцией. Впоследствии в эту область проникали лейкоциты, но не в количестве, достаточном для образования гноя. Бактерии в очагах некроза обнаружены не были. В четырех случаях были обнаружены старые спайки вокруг желчного пузыря, а в одном случае — желчный камень.

Повреждений *поджелудочной железы* обнаружено не было. В нескольких случаях лимфатические узлы вокруг головки поджелудочной железы были слегка увеличены.

Селезенка показала относительно слабую реакцию и только в двух случаях была увеличена. Четырнадцать раз при осмотре макроскопического препарата был поставлен диагноз острого спленита. Этот диагноз основывался на обнаружении увеличенной селезенки с напряженной капсулой и темной выпуклой пульпой. Тельца Мальпиги обычно были частично или полностью уничтожены, хотя в нескольких случаях эти сероватые узелки казались даже больше, чем обычно. Эти селезенки содержали избыток крови в пульпе. В одном случае несколько изолированных участков выглядели геморрагическими, как будто произошел локальный разрыв тканей. Микроскопическое исследование этих образцов показало в основном выраженное застойное расширение синусоидов, уменьшение размера лимфоидных телец и некоторое увеличение количества лейкоцитов в кровеносных пространствах и ретикулуме. Лишь в редких случаях мы наблюдали пролиферативную реакцию крупных мононуклеарных клеток, расположенных в ретикуле. Эта пролиферация не была достаточно выраженной и не наблюдалась повсеместно, чтобы считаться характерной. Мы не обнаружили аномального отложения кровеносного пигмента, указывающего на необычное разрушение эритроцитов в селезенке. Интересно отметить, что в 5 из 32 случаев в селезенке были обнаружены устаревшие милиарные туберкулы.

Наш анализ изменений, происходящих в *почках*, подтвердил клинические данные, наблюдаемые в палатах. Как и при многих острых инфекционных заболеваниях, часто наблюдались изменения в моче. Они частично зависят от системных изменений в метаболизме тканей и не являются полностью результатом почечных поражений. При острой эпидемической инфлюэнце не было общих характеристик в количестве мочи. Количество выделяемой мочи за 24 часа обычно незначительно уменьшалось, цвет был более темным, удельная плотность слегка увеличивалась, как и общее количество твердых веществ. Не было заметных изменений в общем количестве выделяемой мочи по какому-либо из компонентов, насколько мы их анализировали. Альбумин присутствовал в моче в различных количествах, а в более тяжелых случаях также наблюдались цилиндры. Был только один случай, когда количество выделяемой мочи значительно уменьшилось и возникла опасность развития острых уремических проявлений. Однако этот пациент умер до появления этих проявлений и до появления каких-либо признаков того, что задержка продуктов обмена веществ вызвала определенные клинические симптомы.

В 30 случаях, поступивших на вскрытие, в *почках* наблюдалось более или менее мутное отечное изменение. Эта реакция варьировала от очень легкого отека и зернистой дегенерации канальцев коры до выраженной паренхиматозной дегенерации с потерей ядерной структуры и эрозией некоторых клеток, выстилающих канальцы. Наиболее выраженным было поражение извитых канальцев. Иногда эта канальцевая дегенерация сопровождалась шелушением клеток, выстилающих клубочковые капсулы. Однако мы не смогли обнаружить острую воспалительную реакцию в интерстициальной ткани или в

клубочках ни в одном из случаев, за исключением одного, в котором развилась стрептококковая бактериемия как следствие среднего отита. Поражение почек очень напоминало токсическое поражение, которое наблюдается в почках при брюшном тифе. Однако в отличие от последнего, в некоторых случаях наблюдалось переменное застойное расширение мелких сосудов, сопровождающееся цианозом. Иногда почки были полностью пропитаны кровью из-за венозного застойного расширения.

Поражения почек были токсического типа и не напоминали реакции, возникающие вследствие присутствия бактерий в строме органа. В большинстве случаев при других заболеваниях, когда бактерии сами локализуются в тканях, мы можем распознать очаговые поражения острого некроза или воспаления. При эпидемическом гриппе, когда различные микроорганизмы в легких могут достигать отдаленных структур в бактериемии, мы, ввиду их типа, ожидали бы обнаружить воспалительные реакции определенного рода. Отсутствие таких реакций очень наглядно свидетельствует о том, что бактерии обычно не локализуются в почках, а только их токсины воздействуют на них во время их выведения. Мы также полностью упустили из виду наличие каких-либо сосудистых поражений в почечной системе. Не было обнаружено ни дегенерации, ни воспалительных реакций в каких-либо оболочках кровеносных сосудов.

Частичная неспособность почек, следовательно, должна рассматриваться как осложнение, вызванное воздействием диффузионного токсина, попадающего в них с током крови. Повреждение, нанесенное таким образом, может быть довольно обширным на секреторных тканях канальцев, что приводит к увеличению или уменьшению ного выделения компонентов мочи. Ввиду характера поражения, вероятно, что повреждение почек, полученное во время острой эпидемии гриппа, является лишь временным, а не постоянным. Дегенерация канальцев легко восстанавливается, и при отсутствии воспалительной реакции в интерстициальной ткани или клубочках не возникает постоянных следов или нарушений в системе. То же самое мы наблюдаем при брюшном тифе.

В двух случаях мы наблюдали очень интересные поражения мочевого *пузыря*. Эти два человека в течение нескольких дней перед смертью выделяли мочу с явными примесями крови. В одном случае кровотечение было настолько выраженным, что при стоянии около одной десятой мочи состояла из осажденных эритроцитов. Предполагалось, что кровотечение было почечного происхождения, пока вскрытие не выявило простое мутное опухание почки, связанное с геморрагическим состоянием подслизистой оболочки мочевого пузыря. В обоих случаях задняя стенка мочевого пузыря была сильно пропитана кровью, так что слизистая оболочка была приподнята над поверхностью, а на выступающих складках наблюдалась поверхностная эрозия с небольшими точками зеленоватого некроза. Это кровоизлияние в мочевой пузырь сопровождалось геморрагическими очагами в других частях тела, перикарде, плевре, желудке и кишечнике. Однако только в мочевом пузыре кровоизлияние образовало отчетливую массу и привело к значительному вытеканию из повреждений на поверхности. Эти области кровоизлияния не были инфицированы и не показывали местной воспалительной реакции. Они также казались токсическими по происхождению и напоминали кровоизлияния, возникающие в мышцах живота.

Изменения в надпочечниках были отмечены в 14 случаях. Во всех этих случаях наблюдалась картина, известная как мутное опухание коры, а кроме того, в трех случаях были отмечены небольшие точечные кровоизлияния. Так называемое мутное опухание надпочечника в основном заключается в потере яркого золотистого цвета кортикальных тканей, сопровождающемся мягким отеком набуханием. Ткани меняют цвет на коричневый или глинистый, и нередко можно наблюдать, что внутренняя зона

пигментации более диффузная. Между слоями коры нет четкой границы. При таком изменении внешней структуры надпочечника мозговое вещество не всегда выглядит меньше (), но часто выглядит меньше (). Это изменение скорее кажущееся, чем реальное, и мы не смогли обнаружить каких-либо определенных повреждений в нервной части. Иногда нам казалось, что внутренняя ткань выглядит более клеточной, но определить какие-либо конкретные изменения в клетках не удалось.

Изменения в коре надпочечников сопоставимы с теми, которые наблюдаются при брюшном тифе. Анализ этих тканей показал, что клетки были почти лишены холестериновых тел и было обнаружено лишь несколько двойных рефрагирующих глобул. Это изменение в надпочечниках ни в коем случае не является специфическим для какого-либо острого заболевания, поскольку оно встречается при многих тяжелых инфекциях. Мы сожалеем, что в этих случаях не был проведен систематический анализ сыворотки крови для определения содержания холестерина. Если сравнение с брюшным тифом подтвердится, мы ожидаем, что количество холестерина в крови будет уменьшено. Некоторое значение придается изучению метаболизма холестерина, особенно в связи с развитием характерных жировых полос, которые появляются в аорте и других артериях во время этих острых инфекций. Утверждается, что у человека эти полосы аналогичны тем, которые образуются у подопытных животных, и что артериальные поражения связаны с изменением активности коры надпочечников при переработке холестериновых соединений. При гриппе имеются данные, что надпочечники не функционируют нормально и что накопление холестериновых эфиров не происходит. Однако из этого нельзя сделать вывод о повышении содержания холестерина в крови, и, по сути, при сравнении с другими реакциями на заболевание более вероятно, что оно следует за изменениями, наблюдаемыми при брюшном тифе, когда содержание холестерина в крови снижается. Таким образом, сравнение с экспериментально вызванными артериальными поражениями у животных не является однозначным, поскольку в экспериментальных работах была вызвана истинная гиперхолестеринемия. Тем не менее, возможно, что при нарушении функции надпочечников холестериновые вещества становятся более доступными для поглощения другими тканями и что истинная гиперхолестеринемия не обязательно является постоянным фактором, даже при аномальном накоплении этих веществ в интимае. Вполне возможно, что нормальная деятельность надпочечников связана с присутствием токсинов в кровотоке () и попыткой уменьшить активность этих вредных веществ путем мобилизации холестерина.

НАБЛЮДЕНИЯ ПО ПАТОЛОГИИ ВОСЕМНАДЦАТИ СЛУЧАЕВ ГРИППА

Автор: Дж. В. МАКМИНС

Недавняя эпидемия гриппа дала возможность провести ряд интересных вскрытий, учитывая очень обширное и своеобразное поражение легких у исследованных пациентов. Обычная долевая пневмония, как мы ее знаем, не наблюдалась, хотя следует отметить, что в легких часто наблюдалось уплотнение долевого характера. Обычная сухая зернистая пневмония, характерная для более распространенных видов пневмонии, отсутствовала, и вместо нее в нескольких случаях наблюдалась серия весьма необычных картин. Общей чертой всех случаев был отек легочной ткани, которая в большинстве случаев содержала такое количество жидкости, что она свободно вытекала из разрезанной поверхности в почти неограниченном количестве. Эта жидкость различалась по цвету и консистенции в зависимости от стадии развития процесса. В самых ранних случаях легкие были болотистыми, очень переполненными, и из срезанной поверхности вытекала жидкая серозно-кровянистая жидкость. На самом деле казалось, что жидкость внутри ткани находилась под значительным давлением. Иногда в легочной ткани появлялись пятнистые темно-красные кровоизлияния, а ярко-красные кровоизлияния нередко встречались в плевре. О том, что кровообращение в легких было значительно затруднено, часто ярко свидетельствовало расширение мелких капилляров и лимфатических сосудов под плеврой. Эти мелкие сосуды выделялись как сетка, более или менее очерчивающая области, снабжаемые ими. Не только консолидация была характерна для долевого расположения, но и во многих случаях были признаки долевого распределения. Даже в некоторых случаях, когда была уплотнена вся доля, на срезе наблюдалось своеобразное дольчатое расслоение с участками легочной ткани, выступающими над общей поверхностью. Влажная трабекулярная структура легких на этой стадии не создавала впечатления истинной красной гепатизации, а скорее напоминала структуру селезенки, а иногда и плотную, стекловидную структуру, похожую на щитовидную железу.

По мере прогрессирования процесса внешний вид легкого менялся с темно-красного на желтовато-красный и, наконец, на довольно желтовато-серый, однако при этом сохранялись признаки высокой влажности. Жидкость, обнаруженная в легких, изменила свою консистенцию с жидкой красной на липкую, слизистую, которую можно было вытянуть длинными нитями. Было отмечено, что изменение характера жидкости сопровождалось аналогичными изменениями в структуре легких, прогрессируя в двух случаях до образования абсцессов типа грозди винограда. Здесь наблюдался довольно обширный некроз и кавитация легочной ткани, сообщающейся с бронхиолами. Однако в ряде случаев, когда абсцессы не развивались, также наблюдалось выраженное размягчение и некроз легких, но поражение было настолько запущенным, что легочная ткань была почти расплавленной. Эти запущенные случаи сопровождалось появлением нерегулярных желтых очагов под плеврой. Иногда они достигали размера круга диаметром 2 см и были слегка приподняты над окружающей поверхностью плевры. При вскрытии они оказывались участками размягченной легочной ткани. В некоторых легких эта реакция была настолько обширной, что в некоторой степени напоминала казеозную пневмонию. Однако первый процесс, по-видимому, был вызван нарушением лимфатического дренажа, так как нередко под плеврой наблюдались переполненные желтые каналы, а также увеличенные лимфатические узлы на некотором расстоянии от корня легкого. Еще одной особенностью запущенных случаев были пробки из вязкой желтой массы, содержащиеся в бронхиолах, в то время как в ранних случаях бронхи и

бронхиолы демонстрировали интенсивное застойное кровоизлияние в слизистой оболочке с кровянистой жидкостью в их просветах.

Из более необычных реакций, наблюдавшихся в легких, в одном случае был обнаружен инфаркт, занимавший значительную часть нижней левой доли. Наблюдалось заметное размягчение легочной ткани с красноватым, грязным на вид легочным веществом, расположенным вокруг небольших нерегулярных полостей. Эта реакция распространялась в легком на расстояние 4,5 см. В непосредственной близости от этих размягченных участков находилась сухая пятнистая желтовато-серая и темно-красная легочная ткань. Вокруг этой области снова было отмечено несколько мелких кровеносных сосудов, в которых были обнаружены желтоватые гранулярные пробки. Одна пробка в сосуде была обнаружена на расстоянии 3 см от основания доли, а другая — на расстоянии 8 см от вершины доли. При дальнейшем исследовании было обнаружено, что основание этой размягченной области располагалось на плевральной поверхности, а вершина была направлена внутрь на расстоянии около 6 см от плевры. На поверхности разреза был слизистый и очень липкий материал красновато-желтого цвета. Рядом с вершиной этой размягченной области в легком был обнаружен сосуд размером с гусиное перо, в котором находилась серовато-желтая гранулированная пробка. Эта пробка прилипала к сосуду. Внутри мелких бронхиол находились пробки из мягкого желтовато-коричневого материала. Помимо размягчения легкого в нескольких местах, поразительной особенностью был слизистый материал липкой природы, покрывавший поверхность разреза. В селезенке был обнаружен белый инфаркт. Описанное выше легкое, а также другое легкое показали гангренозные изменения. Во втором из этих двух легких образовались абсцессы, и между легким и плевральной полостью, в которой находилось большое количество кровянисто-гнойной жидкости и пиопневмоторакс, имелась сообщающаяся полость.

При описании этих реакций необходимо добавить, что ранние и поздние изменения не всегда наблюдались независимо друг от друга, но в большинстве случаев возникали вместе, придавая легкому своеобразный пятнистый красно-желтый стеклянный вид. Чаще всего застойная отечная реакция наблюдалась отдельно, в то время как гнойные изменения обычно сочетались с первым типом. Острая серозная пневмония отмечалась 13 раз, 6 раз в сочетании с гнойной реакцией и 7 раз отдельно, в то время как острая гнойная пневмония была обнаружена в 9 случаях, 3 раза отдельно и 6 раз с острым серозным процессом. Во всех случаях, за исключением 3 из 18, были признаки бронхиального распространения. В двух из этих трех случаев наблюдался массивный отек легких, в одном случае с обширным кровоизлиянием, а в третьем — запущенная гнойная реакция с выраженным некрозом и размягчением. Острый бронхит, характер которого варьировался от геморрагического до гнойного, наблюдался во всех случаях. Реакция, наблюдавшаяся в бронхах в отдельных случаях, в значительной степени соответствовала картине, обнаруженной в легких.

Во всех случаях, за исключением одного, в одной или обеих плевральных полостях наблюдался экссудат. Серофибринозный плеврит отмечался в 11 случаях, причем в 2 из них фибрино-гнойная реакция наблюдалась в противоположной плевральной полости, а в 6 случаях фибрино-гнойный плеврит наблюдался отдельно. В 6 случаях плеврит наблюдался только на одной стороне с равной частотой в каждой полости. В 9 случаях были затронуты обе плевры. В 17 из 18 случаев были затронуты оба легких. Один случай был связан с лицом, которое перенесло клинический грипп и во время выздоровления развило гангренозный колит и острый восходящий миелит, который закончился летальным исходом. В. influenzae был выделен из бронхиол в легких этого лица.

Реакция организма в целом проявлялась в виде распространенных петехиальных кровоизлияний на серозных и слизистых поверхностях. Однако были отмечены и другие важные поражения, такие как один случай острого вегетативного митрального эндокардита, два случая острого серофибринозного перикардита, три случая с выраженным очаговым некрозом печени и два случая инфаркта селезенки. Кроме того, было четыре случая легкой дилатации правого сердца. Печень обычно была опухшей и отечной, а селезенка демонстрировала признаки острой реакции, размягчения и покраснения ее пульпы, иногда с легким увеличением.

Свидетельством вирулентного характера инфекции, от которой страдали эти пациенты, было не только наличие в легких своеобразного кровоизлияния и гнойного процесса, но и более или менее распространенное кровоизлияние в других частях тела. Наиболее сильно пострадал желудочно-кишечный тракт: в 17 из 18 случаев в желудке наблюдались точечные кровоизлияния, а в тонком кишечнике — в 15 из того же числа случаев. В слизистой оболочке желудка в трех случаях наблюдались явные эрозии, а в двух случаях двенадцатиперстная кишка имела интенсивный отечный и геморрагический вид слизистой оболочки. Дальнейшие кровоизлияния наблюдались по одному случаю в брыжейке и в брыжеечных и забрюшинных лимфатических узлах. В последнем случае брыжеечные железы были настолько расширены кровоизлияниями, что при их рассечении вытекала мягкая пульпа. Далее по частоте кровоизлияния отмечались 9 раз в плевре, 8 раз в лоханке почки, 6 раз в сердечной мышце и по 3 раза в перикарде и мочевом пузыре. В одном случае широкого распространения точечных кровоизлияний наблюдалось массивное кровоизлияние в нижнюю прямую мышцу живота. В еще одном случае () в брюшной полости обнаружено большое количество крови.

Резюме

При анализе случаев острого эпидемического гриппа выделяются две важные особенности заболевания: (1) выраженная системная интоксикация с локальными проявлениями в определенных органах и (2) воспалительные поражения дыхательных путей. Эти проявления наблюдаются как клиницистами, так и патологами, и для каждого из них они доказали свою важность в заболевании. Патологи, не имеющие отношения к клиническим проявлениям токсемии, более тесно связывают возникновение этих двух факторов с фактическими находками в трупe. Но есть и те, кто рассматривает эти факторы как отдельные и разные, считая токсемию индивидуальным процессом и иллюстрацией невовлеченного гриппа, в то время как воспалительная реакция дыхательных путей считается осложнением, возникающим в результате деятельности вторичных инвазивных организмов. Такой точки зрения придерживается МакКаллум, который сравнивает грипп () с острыми экзантемами, при которых поражения дыхательных путей являются лишь вторичным следствием снижения сопротивляемости организма и инвазии различных бактерий. Такая путаница предполагает наличие неопределенного вируса гриппа. В подтверждение таких взглядов мы имеем отчеты о фильтруемом вирусе. Однако до настоящего времени последний находится на неустойчивой почве.

Нам кажется, что, как обсуждал доктор Холман, аргументы против того, что *B. influenzae* является важным возбудителем, не были доказаны. Нельзя игнорировать доказательства других исследователей о наличии мощного токсина в *B. influenzae*, и хотя само заболевание не было воспроизведено на животных, есть доказательства того, что этот токсин вызывает острую дегенерацию различных тканей. Кроме того, симбиотические отношения *in vitro*, продемонстрированные для *B. influenzae* с другими организмами,

такими как пневмококк, стрептококк, стафилококк пиогенный золотистый и *M. catarrhalis*, в полной мере подтверждают утверждение о подобном симбиозе в тканях человека. Свидетельства важной первичной связи *V. influenzae* с эпидемическим гриппом таковы, что мы не можем их игнорировать — по крайней мере, не до тех пор, пока мы не сможем представить какие-либо определенные положительные доказательства того, что другой демонстрируемый вирус предшествует ему и вызывает те конституциональные эффекты, которые инициируют остальные последствия.

Мы должны согласиться с Кристианом в том, что все случаи смерти в острой стадии эпидемического гриппа сопровождаются воспалительными поражениями дыхательных путей и в основном легких (пневмония). Трудно представить себе заболевание, сравнимое с острым экзантемой, которое начинается как отдельный и четкий процесс и заканчивается смертельным исходом в течение 48 часов пневмонией, которая считается вторичной.

Эпидемический грипп — это острый инфекционный процесс дыхательных путей, обычно локализующийся в верхних дыхательных путях, но часто и в довольно постоянном проценте случаев распространяющийся на нижнюю часть той же системы и вызывающий бронхопневмонию. Первоначальное заражение сопровождается выраженной системной интоксикацией с дегенеративными поражениями, возникающими в различных тканях. Эти дегенеративные поражения наблюдаются как локально в дыхательной системе, так и в отдаленных частях организма, таких как мышцы, почки и печень. Первичное повреждение, возникающее в органах дыхания и, по нашему мнению, являющееся результатом инфицирования *V. influenzae*, способствует атакам со стороны других бактерий, которые присутствуют в организме и являются патогенными для человека. Вторичные инвазивные микроорганизмы не являются постоянными по типу, но мы обнаруживаем вариации в зависимости от местности, где происходит эпидемия. Так же как существуют различия в бактериальной флоре, составляющей вторичную инвазию, так и существуют различия в картине воспалительного процесса, проявляющегося в легких. В некоторых местностях случаи милиарной стрептококковой бронхопневмонии встречаются гораздо чаще, чем в других; в некоторых регионах преобладает лобулярная и сливная пневмония, в то время как в других чаще всего встречается долевая гнойная пневмония с абсцессом и гангреной. Не похоже, что в способе распространения пневмонии в легких есть индивидуальный и постоянный характер. Все в целом согласны с тем, что эти пневмонии не были обычным типом, который наблюдается в других случаях. Самой удивительной особенностью, которая нам бросилась в глаза, была частота смертей, происходивших на ранних стадиях воспалительного процесса и до того, как окончательно развилась серая стадия. Серая стадия гриппозной пневмонии — это гнойная пневмония, которая часто также представляет собой острую интерстициальную пневмонию.

На ранних стадиях поражения легких поражают обширные кровоизлияния и воспалительный отек легких. Уникальным является также мононуклеарная инфильтрация, которая появляется на ранних стадиях и сохраняется в течение различного времени, пока гнойный процесс не достигнет своей полной силы. Важное значение имеют гиалиновые отложения в альвеолах легких, капиллярный тромбоз и некроз альвеолярных стенок и бронхов, в то время как склонность к абсцессу, инфаркту, гангрене и неполному разрешению с фиброзом отличает этот тип пневмонии от обычной долевой формы.

В качестве органического доказательства острой интоксикации ничто не выделяется так явно, как дегенерация произвольных мышц. Она напоминает восковую дегенерацию при других бактериальных интоксикациях, в частности при брюшном тифе. Обнаружение

этих острых дегенераций не помогает нам прийти к выводу о природе ядовитого вещества, является ли оно истинным экзотоксином. Однако наличие таких широко распространенных дегенеративных поражений в случаях, не показывающих изменений, видимых невооруженным глазом, по крайней мере, предполагает, что особая мышечная слабость, сопровождающаяся болью, имеет свое происхождение в этом определенном процессе, а не в первичных поражениях нервов.

Очень интересно, что различные мышечные структуры не в равной степени подвержены интоксикации. Это особенно заметно в сердце и кишечнике. Ни в одной из этих структур мы не встречали поражений, сравнимых с поражениями в произвольных мышцах. Где находится этот иммунитет, мы не можем сказать. В нашей серии, как и в большинстве других, было необычное отсутствие признаков слабости миокарда. У большинства умерших во время острого заболевания сердечная мышца была упругой, а полости не были расширены. Этот результат резко контрастировал с результатами, полученными при острой долевой пневмонии, где расширение правого желудочка и предсердия, наряду с дегенерацией мышц, является почти правилом. Только в одном случае из нашей серии мы обнаружили дегенерацию миокарда, приведшую к дилатации полостей и ставшую причиной смерти. И в этом конкретном случае интоксикация была вызвана стрептококковой септициемией, возникшей как позднее осложнение после заболевания среднего уха. Сердце при гриппе замечательно хорошо противостоит последствиям интоксикации, вызванной инфекцией (), и выдерживает дополнительную нагрузку, налагаемую на него пораженным легким, практически без признаков усталости.

Также заслуживает внимания тот факт, что почки практически не страдают при этом тяжелом заболевании. Бактериальная локализация с сопутствующими воспалительными процессами не происходит, и нет длительного повреждения их структуры. Как и во многих случаях бактериального отравления, в некоторых случаях наблюдается тубулярная дегенерация, варьирующаяся от мутного отека до более острого повреждения, но полное восстановление быстро наступает в период выздоровления. Редко встречается такое тяжелое повреждение почек, которое приводит к потере функции в степени, угрожающей жизни.

Наконец, мы можем добавить наши данные, полученные в результате изучения патологии эпидемического гриппа, что первичное заболевание, вызванное инвазией *B. influenzae*, открывает путь для вторичных инфекций различного рода, последующие последствия которых могут быть более серьезными, чем первоначальные поражения. Многие поздние осложнения, возникающие таким образом, мы не исследовали.

БИБЛИОГРАФИЯ

Абрахамс, Хэллоуз и Френч	Lancet., 1919; i, p. 1.
Консультативный совет D. G. M. S	Brit. Med. Jour., 1918; ii, стр. 505.
Блантон и Айронс	Jour. A. M. A., 1918; lxxi, стр. 1988.
Богге	Johns Hop. Bull., 1905; xvi, стр. 288.
Брукс и Сесил	Brit. Med. Jour., 1918; ii, стр. 496.
Чикеринг и Парк	Журнал A. M. A., 1919; lxxii, стр. 617.
Кристиан	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1565.
Коул	Brit. Med. Jour., 1918; ii, стр. 566.
Коул	Канадский медицинский журнал, 1919; ix, стр. 41.
Девер, Боулз и Кейс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 265.
Филдес, Бейкер и Томпсон	Lancet., 1918; ii, стр. 697.
Флетчер	Lancet., 1919; i, стр. 104.
Фридлендер, Маккорд, Слейден и Уилер	Jour. A. M. A., 1918; lxxi, стр. 1652.
Гуднастер и Бернетт	U. S. Naval Med. Bull., 1919; xiii, № 1.
Холл, Стоун и Симпсон	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1986.
Хант	Ланцет, 1918; ii, стр. 419.
Киган	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1051.
Кусков	Virchows Archiv., 1895; cxxxix, стр. 406.
Ле Каунт	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 650.
Лорд	Boston Med. and Surg. Jour., 1905; cl, стр. 537.
Луон	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 924.
МакКаллум	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 720.
МакКаллум	Monog. Rock. Inst. for Med. Res., 1919; № 10.
Мьюир и Уилсон	Brit. Med. Jour., 1919; i, стр. 3.
Макминс	Архивы Int. Med., 1917; xix, стр. 709.
Нузум, Пилот, Стангл и Бонар	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1562.
Оертель	Канадский медицинский журнал, 1919; ix, стр. 339.
Опи, Фриман, Блейк, Смолл и Риверс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 556.
Спирс	Boston Med. and Surg. Jour., 1919; clxxx, стр. 212.
Стоун и Свифт	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1919; lxxii, стр. 487.
Симмерс	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1482.
Синнотт и Кларк	Журнал Американской медицинской ассоциации, 1918; lxxi, стр. 1816.
Торри и Грош	Amer. Jour. Med. Sci., 1919; clvii, стр. 170.
Вебер	British Med. Jour., 1919; i, стр. 8.
Уиттингем и Симс	Lancet., 1918; ii, стр. 865.

ПОЛОЖЕНИЕ ПЛАСТИН

- Рис. i. Цианоз головы и шеи.
- Рис. ii. Острый трахеит с отслоением эпителия и поверхностным некрозом.
- Рис. iii. Острая серозная и геморрагическая пневмония.
- Рис. iv. Острая серозная пневмония с массивным кровоизлиянием.
- Рис. v. Острая геморрагическая и гнойная долевая пневмония. Видно, что гнойный процесс прогрессирует от очагового типа к более диффузному долевого путем слияния соседних долек.
- Рис. vi. Острая гнойная пневмония.
- Рис. vii. Лобулярная фиброзирующая пневмония. В этом препарате участки новой рубцовой ткани образовали нерегулярные островки. Конечная стадия сокращения рубца еще не наступила.
- Рис. viii. Острая серозная пневмония с некоторой инфильтрацией мононуклеарными клетками.
- Рис. ix. Острая геморрагическая пневмония.
- Рис. x. Гиалиновые отложения на стенках альвеол. В некоторых участках сама стенка подверглась некрозу.
- Рис. xi. Острая гнойная пневмония. В других участках того же легкого интерстициальная инфильтрация лейкоцитами была более интенсивной.
- Рис. xii. Острый лимфаденит, характеризующийся необычным количеством эндотелиальных клеток при относительно редком наличии лейкоцитов.
- Рис. xiii. Разрыв прямой мышцы живота с кровоизлиянием. Дегенерация, предшествовавшая разрыву, видна в брюшной части мышцы.



Рис. i



Рис. ii



Рис. iii



Рис. iv

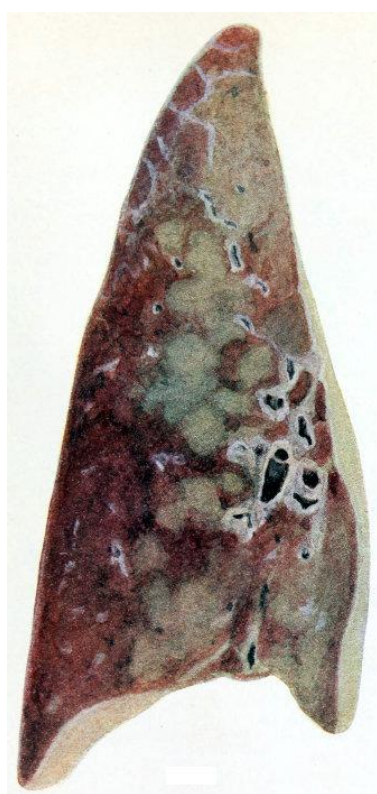


Рис. v

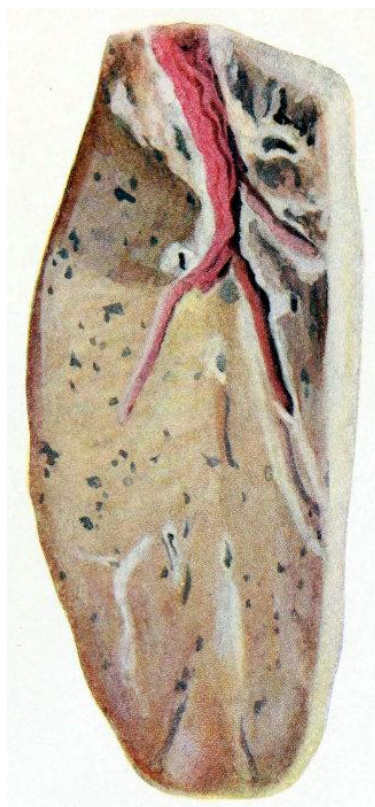


Рис. vi



Рис. vii

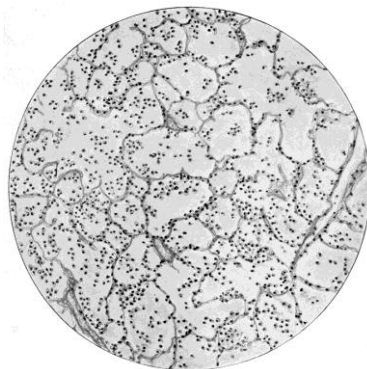


Рис. viii

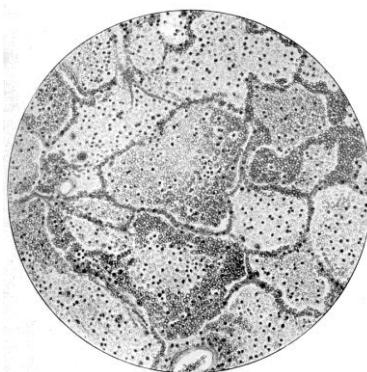


Рис. ix

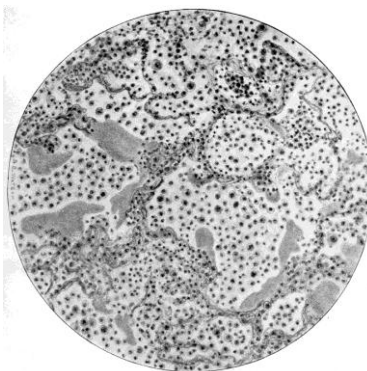


Рис. x

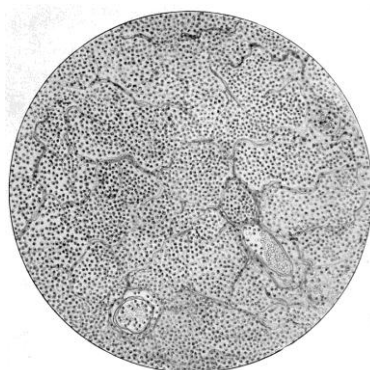


Рис. хі

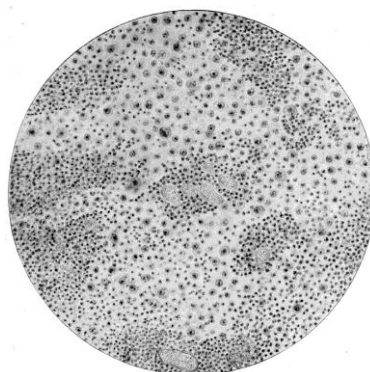


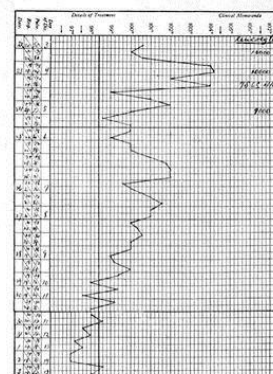
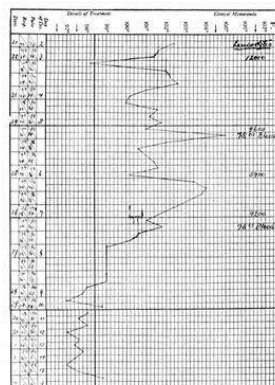
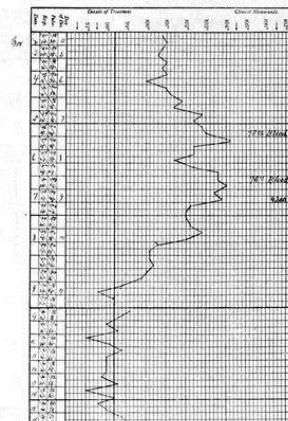
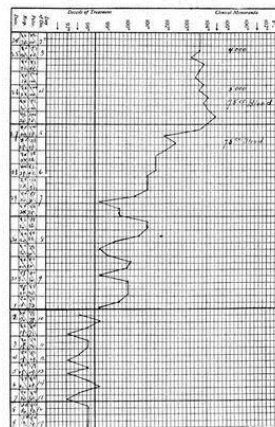
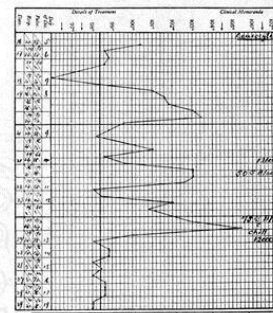
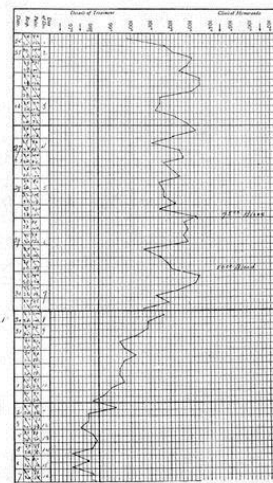
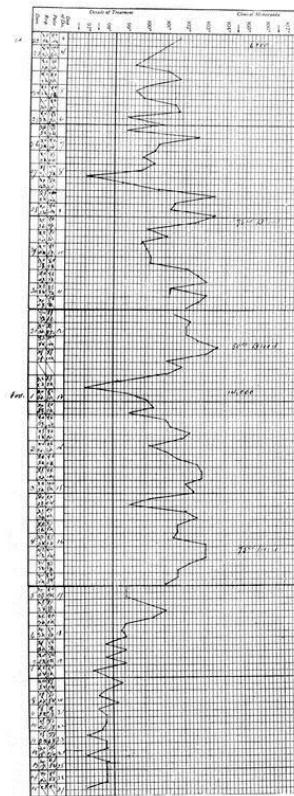
Рис. хіі



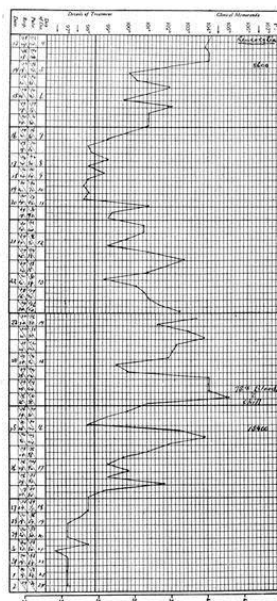
Рис. хііі

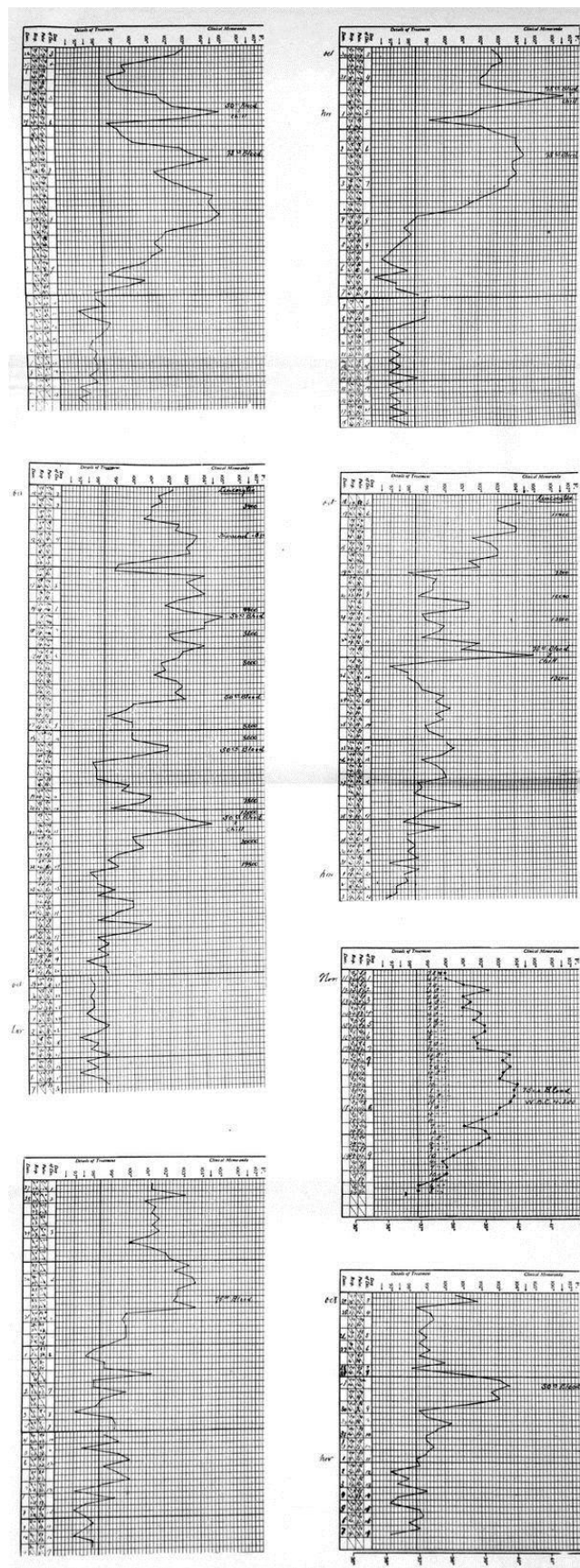
ПРИМЕЧАНИЯ ПЕРЕПИСЧИКА

1. Типографские ошибки и варианты написания исправлены без указания.
2. Анахроничные, нестандартные и неопределенные варианты написания оставлены без изменений.
3. Сноски были переиндексированы с использованием цифр.



назад





назад